22500471021

Med
K27363

Presented to
University College.
London.
by
Professor J. Tissot.

Offert par l'auteur à la Bibliothèque
de l'University College - London

J. Loeb

CONSTITUTION DES ORGANISMES

J. TISSOT

PROFESSEUR DE PHYSIOLOGIE GÉNÉRALE AU MUSÉUM
D'HISTOIRE NATURELLE

—

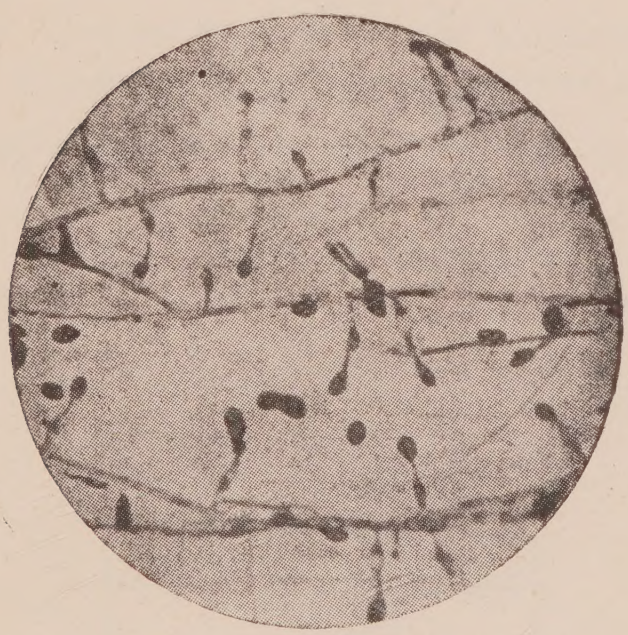
CONSTITUTION DES ORGANISMES

ANIMAUX ET VÉGÉTAUX

—

CAUSES DES MALADIES

QUI LES ATTEIGNENT



LA SYPHILIS

PARIS

AU LABORATOIRE DE PHYSIOLOGIE GÉNÉRALE DU MUSÉUM
D'HISTOIRE NATURELLE
RUE CUVIER, 7

—

1926

UNIVERSITY
COLLEGE
LONDON

Tous droits de Traduction
de Reproduction et d'Adaptation
Réservés pour tous pays

Copyright by Tissot — 1926 —

18392 543

WELLCOME INSTITUTE LIBRARY
Coll. WelMOmec
Coll.
No. WB

32401

ERRATUM

Lire : stérigmate, *au lieu de* stérygmate, en diverses places.

Lire : sterigmatocystis, *au lieu de* sterygmatocystis, en diverses places.

Page 324, 2e ligne, *lire :* ... et des rapports de cette symbiose ou infection avec..., *au lieu de* et de cette symbiose ou infection avec... etc.

Page 616, 19e ligne, *lire :* rameaux mycéliens, *au lieu de* rameaux mycelliens.

JE DÉDIE CE LIVRE AU

DOCTEUR ED. LAVAL

ET AU

DOCTEUR DESMARET

PROFESSEUR A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

INTRODUCTION

Les études qui font l'objet de cet ouvrage ont été commencées en février 1922 ; *je dois préciser cette date en expliquant pourquoi aucune des connaissances nouvelles exposées ici n'a encore été publiée dans des recueils scientifiques.*

Tout au début de ces recherches se placent des observations démontrant que certaines catégories de leucocytes n'appartiennent pas à l'organisme animal, et que le phénomène de la Phagocytose est, non pas un phénomène de défense de l'organisme, mais le phénomène qui aboutit à la formation même des globules blancs ; les mêmes observations conduisaient à l'isolement de l'agent constituant une tumeur cancéreuse, à la fois sous la forme d'une culture bactérienne et sous la forme d'une moisissure.

Devais-je faire connaître ces faits par des publications dans des recueils scientifiques ? Je me rendis compte qu'une telle publication aboutirait d'abord à susciter de vives polémiques dont le premier résultat aurait été un trouble préjudiciable à la continuation de mes recherches, en raison de la nécessité de répondre aux critiques opposées à mes observations. Ces critiques auraient d'ailleurs été certainement justifiées en partie, car bien des points de mes observations restaient encore inexpliqués.

Pour ces raisons, je renonçai à la publication à ce moment et continuai les recherches. De nouvelles observations nécessitant toujours de nouvelles déterminations me montrèrent l'impossibilité d'une publication portant sur des faits dont la signification réelle n'apparaissait jamais que beaucoup plus tard.

Il s'agissait, d'autre part, de phénomènes d'une telle importance qu'il était inadmissible d'en faire une publication avant que des preuves et démonstrations décisives en aient été données. Ce résultat est maintenant acquis, mais ne put être obtenu qu'au bout de trois années.

Ce n'est qu'à ce moment que les recherches aboutirent à des résultats comportant des applications pratiques importantes concernant le traitement et la prophylaxie des maladies. La publication de ces résultats est donc devenue nécessaire et prime toute autre considération. Les connaissances nouvelles apportées dans cet ouvrage sont d'ailleurs assises maintenant sur des bases solides et s'étayent mutuellement.

Ces recherches ont nécessité de nombreux matériaux d'étude. Je dois remercier ici mes collègues de l'Institut Pasteur, de la Faculté de Médecine, et les médecins des hôpitaux qui m'ont aidé, souvent avec une inépuisable complaisance, en me fournissant ces matériaux d'étude; ces remerciements s'adressent d'une façon toute particulière au Docteur Laval et au Professeur Desmaret.

C'est avec eux que se sont poursuivis primitivement les essais de guérison du cancer qui ont précédé les recherches qui font l'objet de cet ouvrage ; plus tard, celles-ci ont pu être ébauchées par l'étude des tumeurs cancéreuses qu'ils ont mises à ma disposition. Je dois aussi des remerciements au Docteur Valleteau de Mouillac, de Cherbourg, qui m'a adressé de nombreux matériaux à l'aide desquels j'ai pu faire des études d'un grand intérêt sur diverses maladies, notamment la tuberculose, le cancer, le tétanos, la variole, le paludisme, etc.

Dès le début de ces recherches, j'ai reconnu la nécessité de produire, comme démonstration, la représentation photographique des objets ou des phénomènes observés. Je n'étais pas en mesure de le faire et j'ai dû y suppléer d'abord par quelques dessins ; ultérieurement, j'ai réalisé une installation simple permettant de faire rapidement un grand nombre de photographies de vues microscopiques de préparation. J'ai pu ainsi, comme on pourra le vérifier dans les nombreuses planches qui accompagnent le texte, donner la représentation photographique de presque toutes les choses vues et décrites. Ces photographies constituent des témoignages et des démonstrations qui permettront au lecteur de suivre les descriptions aussi bien que sur une préparation microscopique.

Par raison de commodité, ces planches ont été laissées hors-texte et libres, de façon à pouvoir être confrontées côte à côte, ce qui est souvent nécessaire.

Dans ce livre, sont traitées des questions très diverses ayant trait à l'His-

tologie, la Physiologie, la Bactériologie, la Pathologie et intéressant les organismes animaux et végétaux. Cette diversité n'a pas été cherchée ; c'est l'observation et non un programme préalable qui a conduit ce travail dans la voie exposée plus loin.

Etudiant un grand nombre de questions si variées, il m'était impossible de faire pour chacune d'elles un exposé historique et bibliographique car, pour traiter chaque question de cette manière, j'aurais dû tripler le volume de cet ouvrage et retarder notablement sa publication. Le lecteur se rendra compte, d'ailleurs, que le but de ces recherches a plus été de dégager des principes généraux, que de traiter des questions particulières.

La publication de cet ouvrage a été beaucoup facilitée par les conseils de M. Audin, éditeur, et par les dispositions qu'il a prises pour la réaliser promptement ; je lui adresse ici mes remerciements pour son amicale et précieuse collaboration.

1er *décembre* 1925.

ORIGINE ET DÉVELOPPEMENT NATUREL

DES RECHERCHES

Ces recherches ont pour origine des observations faites au cours d'une étude microscopique du tissu cancéreux.

L'étude de la nature du cancer, d'après les travaux publiés sur ce sujet, m'avait conduit à admettre, comme l'avaient déjà fait d'autres que moi, que cette maladie n'est pas d'origine parasitaire et qu'elle résulte d'une déviation des propriétés de certaines cellules de l'organisme se manifestant par une activité de multiplication exagérée.

Partant de cette idée, j'avais pensé que cette multiplication cellulaire anormale pouvait être tout au moins arrêtée, chez les cancéreux, par l'action d'anticorps obtenus par l'injection aux animaux des substances albuminoïdes du noyau des cellules cancéreuses.

On trouvera, exposées au paragraphe « Cancer », les recherches expérimentales que j'avais instituées sur ces bases et que je pus effectuer dans des conditions exceptionnellement favorables, grâce à l'aide que m'apportèrent le Docteur Laval et le Professeur Desmaret.

Au cours de ces recherches je jugeai nécessaire, à un certain moment, d'entreprendre une étude microscopique de la cellule cancéreuse.

Dans ce but, mon ami Laval me procura des tumeurs cancéreuses. La première qu'il m'adressa fut l'origine des recherches exposées dans cet ouvrage. C'était une tumeur remarquable, un cancer du sein gros comme une petite mandarine, mais évidemment des plus graves, car les ganglions de l'aine constituaient déjà une masse deux fois plus grosse que la tumeur du sein.

Examen microscopique des tissus cancéreux vivants. — Cet examen eut lieu sur des préparations obtenues en raclant légèrement la surface d'une coupe transversale de la tumeur et en disposant le liquide obtenu entre lame et lamelle après coloration avec un peu de bleu de méthylène ou de dahlia.

Les préparations ainsi faites contenaient les éléments suivants :

1° Des masses sphériques à contenu granuleux ayant toute l'apparence des globules blancs ou leucocytes, mais portées à l'extrémité d'un pédoncule.

2° D'autres corps paraissant de même nature, mais en forme de fuseaux et également pédonculés.

3° Des cellules ovoïdes, transparentes, de la forme et de la taille du bacille pesteux, et contenant très souvent : soit un globule rond très petit à l'une de ses extrémités, soit un globule à chaque extrémité. Ces globules, qui se coloraient en bleu foncé par le bleu de méthylène, étaient animés du mouvement brownien à *l'intérieur des cellules*. D'autres globules semblables, libres, animés aussi du mouvement brownien, se déplaçaient vivement dans le champ de la préparation. Les cellules ovoïdes, contenant un ou deux de ces globules, se déplaçaient aussi avec un balancement latéral de leurs extrémités, analogue à celui d'un bateau dont le rameur fait agir alternativement les deux rames. De nombreuses cellules étaient dépourvues de globules et *celles-là étaient immobiles*. Il était donc évident que l'apparente mobilité des cellules leur était communiquée par le mouvement brownien des petits globules sphériques. Ceci était corroboré par le fait que les débris d'éléments quelconques, qu'on voyait dans la préparation, se mettaient en mouvement dès qu'un globule venait s'attacher à eux. Enfin, à un moment donné, et plusieurs fois, je vis le globule qui s'agitait à l'extrémité d'une cellule s'en échapper vivement et la cellule devenir immobile.

4° De nombreux bâtonnets, semblables au bacille typhique, se colorant fortement par le bleu de méthylène et mobiles comme les éléments précédents, quand un globule venait se coller à leur extrémité.

5° Des globules sphériques de diverses grosseurs, transparents, non colorés par le bleu de méthylène, dont certains portaient à leur intérieur, à une extrémité du diamètre, un fin globule coloré en bleu foncé, ou deux globules, un à chaque extrémité du même diamètre.

6° Des leucocytes mono et polynucléaires.

7° Des éléments de forme bizarre, ramifiés ou non, et que je ne pouvais rattacher à aucun élément connu.

Malgré les échecs si nombreux des essais de culture de l'agent problématique du cancer, je tentai des cultures en bouillon et sur gélose.

Le lendemain, la culture en bouillon était déjà developpée; l'examinant entre lame et lamelle à un fort grossissement et après coloration au bleu de méthylène, j'y retrouvai le bacille en bâtonnet ainsi que le bacille ovoïde semblable au bacille pesteux, et, de plus, de longs filaments qui se segmentaient en donnant des éléments rigoureusement semblables au bacille en bâtonnet.

J'y retrouvai également les globules sphériques animés du mouvement brownien et je vis qu'ils entraînaient avec eux les éléments auxquels ils venaient se fixer.

J'examinai toute la journée une préparation de cette culture, car ce que je vis était remarquable. Certaines cellules ovoïdes, animées de mouvements apparents par les globules sphériques basophiles se dirigeaient, par exemple, vers un amas de quatre ou cinq (ou plus) autres cellules semblables dont la masse paraissait les attirer et se collaient à lui.

Des bacilles en bâtonnet venaient également se fondre à cette masse, puis le tout se fusionnait de telle manière qu'on ne distinguait plus les éléments originels et qu'on n'apercevait plus qu'une masse granuleuse pourvue d'un seul noyau irrégulier ou sphérique.

Le corps ainsi formé était exactement semblable à un leucocyte mononucléaire. En cherchant dans la préparation, j'y constatai des masses à tous les stades de formation et j'en vis qui étaient parvenues à une forme parfaite de leucocyte mononucléaire, d'autres à la forme polynucléaire.

Je remarquai que, dans certaines masses, il existait des bacilles en voie de fusion avec le noyau déjà formé; je dis en voie de fusion parce qu'une partie du bacille était encore nettement apparente hors du noyau, le reste y étant déjà inclus.

Ce phénomène d'inclusion, puis de fusion des bacilles, était de toute évidence *la phagocytose.*

Me reportant à des préparations fraîches de la tumeur cancéreuse que je conservais avec soin à la glacière, j'y retrouvai une multitude de corps semblables libres, mono ou polynucléaires que *j'avais pris la veille pour des leucocytes.*

Il était donc vraisemblable que ces éléments avaient la même origine

et étaient de même nature que ceux dont je venais d'observer la formation in vitro par agglomération et fusion d'éléments bactériens.

Dans cette nouvelle étude de la tumeur, je remarquai des arborisations très fines constituées par un ou plusieurs filaments ramifiés, à peine teintées par le bleu de méthylène ou même non colorées, dont les branches étaient terminées par des corpuscules arrondis. Ces arborisations ressemblaient aux hyphes sporifères des *Trichophyton* et *Microsporum*.

En reportant ainsi alternativement l'observation de la culture en bouillon à la tumeur cancéreuse, je fus convaincu, après trois ou quatre jours d'examen, que tous les éléments polymorphes observés correspondaient à des stades successifs de l'évolution d'un seul et unique agent parasitaire qui me parut voisin des genres *Trichophyton* ou *Microsporum*.

D'autres tumeurs cancéreuses me furent adressées par le Docteur Laval. Pour chacune d'elles, je réussis à obtenir des cultures et à faire des observations identiques.

Des observations faites, je devais donc conclure :

1° Que les bactéries n'ont pas d'individualité et qu'elles ne sont que les éléments de segmentation d'organismes plus complexes du groupe des hyphomycètes.

2° Que dans une culture bactérienne il se forme, par agglomération des éléments, des corps identiques aux leucocytes normaux de l'organisme animal.

3° Que les lymphocytes normaux et constants de l'organisme animal sont des éléments formés par voie d'agglomération bactérienne, au cours de l'évolution d'hyphomycètes infectant l'organisme.

4° Que certains éléments leucocytaires pédonculés, existant dans les préparations de cancer, devaient être des formations terminales ou latérales de l'hyphomycète infectant.

5° Que la phagocytose était une erreur et que ce qu'on avait pris pour une destruction des bacilles par les lymphocytes était le mode de formation normal de ceux-ci.

6° Que toutes les espèces bactériennes connues ne sont probablement que les produits de segmentation d'hyphomycètes.

Si ces conclusions étaient exactes, on devait donc pouvoir ramener une culture bactérienne à son état originel d'hyphomycète par des procédés de culture appropriés.

Ces divers points furent mis à l'étude de la manière suivante :

1° Je me procurai une collection d'espèces microbiennes qui me fut

donnée par le laboratoire du Professeur Bezançon à la Faculté de Médecine, et j'étudiai leur développement en bouillon et sur gélose de douze en douze heures.

2° J'ensemençai toutes les espèces bactériennes qui m'avaient été données sur des milieux solides variés.

3° J'ensemençai sur des milieux semblables les cultures bactériennes que j'avais obtenues des diverses tumeurs cancéreuses que m'avait procurées mon ami Laval, en vue d'arriver, si possible, à une végétation semblable à celles des *Trichophyton* et *Microsporum*. En même temps, j'étudiai les changements de forme des cultures au microscope.

4° Je fis des cultures de Trichophyton et étudiai leurs changements de forme.

5° Je fis une étude microscopique des divers tissus de l'organisme : cerveau, foie, rate, etc., en vue de rechercher l'origine des formes leucocytaires normales.

Avec les cultures en milieux liquides, les résultats furent assez rapidement concluants : les voici :

1° Dans les cultures en bouillon, la pullulation microbienne a lieu par formation de masses d'agglomération ou masses germinatives émettant des filaments mycéliens, dont la segmentation donne naissance aux éléments bactériens; il s'y forme toujours de fines granulations basophiles animées de mouvements browniens. Mais il me fut impossible de constater la formation d'un mycélium persistant. En vieillissant, les cultures forment des masses d'agglomérations de grosseur et d'aspect divers qui cessent d'évoluer.

2° Dans les cultures sur pomme de terre ou carotte, on constate la formation d'une végétation mycélienne durable (au moins un certain temps) de corps sphériques pédonculés (chlamydospores) analogues aux globules blancs, et d'*hyphes sporifères* analogues à celles des Trichophyton; les ramifications mycéliennes se segmentent pour former des bactéries de types divers.

L'examen que je fis, à cette époque, d'un voile de bacille de Koch sur bouillon que m'avait donné le Docteur Kuss, me montra que ce voile était constitué par un mycélium extrêmement ramifié et portant des fructifications que je ne pus identifier en raison de leur empâtement.

3° Il existe normalement, de façon constante, dans le cerveau, le foie, la rate et dans les autres tissus, chez l'homme, le cheval, le bœuf, l'âne,

le mouton, la chèvre, le porc, le lapin, le cobaye, le rat, la souris, la taupe, etc., des éléments (mycéliens et fructifications) de moisissures.

Les animaux en apparence de bonne santé me parurent donc, à ce moment, tous atteints normalement de mycoses diverses non apparentes.

Leurs organes contiennent en grande quantité des formations granuleuses sphériques, pyriformes, en fuseaux, etc., toutes pédonculées et encore adhérentes au mycélium qui les a formées.

J'étais conduit, par ces observations, à l'étude du développement des moisissures en vue de comparer leurs organes végétatifs et fructifères avec les éléments observés dans les tissus.

Je n'eus pas à chercher loin un sujet d'étude. Du café, que j'avais laissé depuis plusieurs jours au laboratoire, s'était couvert de moisissure à la surface. Cette moisissure examinée était un *Penicilium* pur *(Penicilium candidum* d'après M. Vincent, préparateur au laboratoire de Cryptogamie du Professeur Mangin). Je l'ensemençai sur bouillon peptoné glycosé. Au bout de deux ou trois jours ce bouillon, *très trouble*, était recouvert d'un voile de *Penicilium* et répandait une odeur infecte. Je fis une préparation microscopique du bouillon et l'examinai.

Je fus très surpris d'y constater les formes bactériennes les plus diverses, notamment celles du bacille typhique, celles du coli, du diphtérique et des formes ressemblant au bacille de Koch. Pensant que j'avais pu reproduire des germes étrangers dans le bouillon, je prélevai des spores de *Penicilium* à la surface du voile avec le plus grand soin, en l'effleurant à peine, et je fis un deuxième repiquage de ces spores avec la culture obtenue ; même avec toutes ces précautions, j'observai les mêmes formes bacillaires.

J'eus rapidement la preuve qu'elles appartenaient bien à ce seul *Penicilium*, car, en examinant le mycélium flottant, je constatai qu'il émettait des ramifications de formes différentes, *dont les éléments segmentaires, encore non dissociés, avaient exactement la forme des éléments bactériens observés dans le bouillon.*

De plus, la végétation de la moisissure étudiée montrait, dans la partie mycélienne flottant sur le bouillon, des formations semblables à celles que j'avais observées dans les organes des animaux. Ces dernières étaient donc bien des éléments de moisissures végétant dans l'organisme animal.

Ces observations constituaient la preuve que les espèces bactériennes connues sont des produits de segmentation du mycélium des moisissures supérieures, *Penicilium*, *Aspergillus*, *Mucor*, etc.

Si cette conclusion était exacte, on devait pouvoir, en partant des cultures bactériennes de laboratoire, reconstituer les moisissures originelles dont elles proviennent et donner ainsi une nouvelle preuve décisive de la nature et de l'origine des bactéries.

Reconstitution des moisissures pathogènes à l'état d'hyphomycètes par par les cultures bactériennes. — Cette preuve me fut donnée par une culture de bacille typhique que j'avais déposée sur un fragment de terre réfractaire légèrement humidifiée par du bouillon; elle donna naissance à une moisissure aérienne qui, examinée, était un *Penicilium* du type *Citromyces*. Il n'y avait pas de doute que ce *Citromyces* était bien une forme d'hyphomycète du bacille typhique car, les spores étant repiquées plusieurs générations de suite sur carotte, on trouvait du bacille typhique à la surface de celle-ci dans l'intrication des branches mycéliennes. Au même moment, d'autres espèces bactériennes, le coli, le bacille diphtérique, le bacille du charbon, le gonocoque, furent transformées en leur moisissure aérienne.

Examinant une culture de diphtérie sur gélose vieille de deux mois, et provenant de l'Institut Pasteur, je constatai, *dans cette culture même, et aussitôt reçue, la présence de gonidiophores typiques de Citromyces portant leurs bouquets de stérygmates.*

Depuis un certain temps, j'avais récolté des produits pathologiques pour chercher à obtenir les moisissures par cette voie.

J'obtins, par culture de la lymphe extraite d'un chancre jeune excisé, la moisissure pathogène de la Syphilis. De celle-là je n'eus pas à douter non plus, car, examinant son mycélium, je vis dès le premier examen celui-ci couvert d'une quantité innombrable de fins filaments spiralés qui étaient des spirochètes. Ceci m'apprit que les spirilles ne sont pas des protozoaires, mais des appendices en spirales du mycélium des moisissures.

En variant les milieux de culture, j'obtins ainsi la forme d'hyphomycète de la plupart des espèces bactériennes connues. L'examen de ces moisissures et l'étude de leur développement fournit un résultat important concernant la détermination des agents pathogènes, causes des maladies contagieuses. Les éléments pathogènes désignés spirilles, spirochètes, ne sont pas les agents mêmes de la maladie, mais seulement des appendices spiralés dont le mycélium de la moisissure pathogène est couvert. Ce ne sont pas des protozoaires. Les trypanosomes n'en sont pas plus: ce fait fut démontré par l'isolement de la moisissure pathogène de la

maladie du sommeil. Les trypanosomes sont des formations mycéliennes qui apparaissent à l'extrémité des premiers filaments mycéliens que forment les masses germinatives de l'agent pathogène.

Isolement des moisissures pathogènes des maladies à germe inconnu. — De ces constatations il résultait que les agents pathogènes des maladies à germe connu ne sont pas, en réalité, les espèces bactériennes décrites, mais les moisissures dont elles proviennent. Il paraissait donc certain que les agents pathogènes des maladies à germe inconnu sont également des moisissures.

En cultivant le sang, la lymphe et les croûtes des pustules, le liquide céphalo-rachidien, etc., des malades, je réussis à isoler les moisissures pathogènes des maladies suivantes : rougeole, scarlatine, varicelle, vaccine, variole, rage, paludisme, typhus exanthématique, etc.

L'isolement de l'agent du paludisme montra qu'il n'a rien de commun avec un hématozoaire; l'hématozoaire de Laveran est une spore ou une masse germinative de la moisissure paludique.

L'isolement de ces moisissures pathogènes, de même que la transformation des cultures bactériennes en hyphomycètes, ne furent pas aussi simples qu'on pourrait le croire. Ces recherches furent en effet rendues fort délicates par une constatation qui constitua, à un moment donné, une difficulté presque insurmontable.

Il m'arriva en effet, dans des cas assez nombreux, d'obtenir avec une même culture bactérienne originelle deux formes de moisissures différentes, un *Penicilium* et un *Sporothricum* par exemple.

Avec une culture de charbon originaire du laboratoire de M. Bezançon, j'obtins, d'une part, un *Penicilium* aspergilloïde et, sur un autre milieu, un *Aspergillus*.

Sur deux cultures de tuberculose que m'avait données M. Legroux, de l'Institut Pasteur, j'obtins, avec l'une un *Aspergillus* et un *Penicilium*, avec l'autre un *Penicilium* et un *Monilia*.

Appliquant les principes mycologiques actuels, j'étais obligé de conclure qu'un *Sporothricum* et un *Penicilium* ne pouvaient pas provenir d'une même culture, et que l'une des deux moisissures devait fatalement résulter d'une contamination.

Ne percevant pas la cause de ces faits, je cherchai d'autres exemples en surveillant de près les ensemencements et je conservai soigneusement toutes les formes suspectes de contamination.

Obtention rapide des moisissures pathogènes par passage de la culture dans l'organisme animal. — Le procédé que j'employais, pour la transformation directe des cultures bactériennes sur milieux solides plus ou moins humides et à la température ambiante, est long. Souvent, on n'obtient la moisissure qu'au bout de plusieurs tentatives variées et infructueuses et après plusieurs mois.

J'avais observé qu'on obtient d'autant plus rapidement la forme d'hyphomycète d'un agent pathogène existant à l'état de culture bactérienne que celle-ci contient des masses d'agglomération ou germinatives plus grosses. Or, chez l'animal, il se développe, très rapidement, après l'injection d'une culture bactérienne, un grand nombre de masses germinatives (leucocytes) souvent très volumineuses, et des éléments mycéliens.

Cette observation me conduisit à essayer, pour obtenir rapidement les formes d'hyphomycètes et surtout celles qu'il m'avait été impossible d'obtenir directement, la morve et la peste principalement, d'injecter d'abord la culture pure à un animal (sous la peau de la patte), puis de prélever les ganglions inguinaux *qui grossissent en se remplissant de la végétation de la culture injectée* et d'ensemencer le produit du broyage de ces ganglions. Le résultat fut des plus concluants. Je vis de plus que la rate, le foie et le poumon broyés, fournissent également la moisissure de cet agent.

Elle apparaît sur les cultures du troisième au sixième jour en général, le plus souvent le quatrième jour. J'ai vérifié l'exactitude du procédé pour toutes les moisissures pathogènes que j'ai obtenues directement des cultures bactériennes, c'est-à-dire dans tous les cas où je possédais l'élément du contrôle absolu.

Une longue expérience de ce procédé, que j'ai employé pour tous les agents infectieux dont il est question dans cet ouvrage, m'a prouvé qu'il est sûr et rapide. Il m'exposa néanmoins, au début, à des erreurs facilement évitables dont le lecteur aura l'explication complète dans la suite de cet exposé. En effet :

Chez le cobaye normal, il se développe toujours des moisissures sur les cultures de la pulpe des organes. Mais leur développement est moins rapide et leur végétation beaucoup plus discrète que celle des moisissures pathogènes récemment injectées qui, en général, pullulent sur la culture des tissus lésés, notamment sur les cultures du tissu pulmonaire.

Enfin, la culture des ganglions hypertrophiés de l'aine ou de l'aisselle est sûre, car, chez le cobaye normal, ces ganglions peu développés sont

presque invisibles et ne cultivent généralement pas ou avec une grande lenteur.

Néanmoins, la possibilité de confusion avec une moisissure normale imposait :

1° La connaissance des moisissures qui poussent spontanément sur les organes des animaux sains, normaux.

2° Le contrôle par injection simultanée des cultures en expérience au cobaye et au lapin; les organes du lapin sain donnent naissance, spontanément, à des moisissures qui diffèrent de celles du cobaye.

A l'aide de ce procédé, je pus obtenir rapidement les formes d'hyphomycètes des agents pathogènes. Injectant à des cobayes des cultures de tuberculose, de charbon, etc., j'obtins à nouveau les mêmes formes d'hyphomycètes que j'avais déjà obtenues par culture directe. De plus j'obtins simultanément, avec une culture de charbon, par exemple, les deux formes *Penicilium* et *Aspergillus* que j'avais déjà obtenues directement. Pour d'autres cultures, j'obtins trois, quatre et même cinq formes de moisissures différentes.

Ceci ne démontrait pas l'inexistence d'une contamination des cultures originelles, mais la rendait bien improbable, car la contamination d'une culture bactérienne par quatre ou cinq germes étrangers se constate facilement par l'examen microscopique et ne peut pas passer inaperçue avec un contrôle attentif.

Les faits qui me semblaient antérieurement incohérents étaient donc confirmés. Il fallait en déduire que cette incohérence n'était qu'apparente, et que l'impossibilité d'expliquer les phénomènes provenait de l'ignorance d'une notion importante qu'il fallait rechercher.

La connaissance de cette notion fut apportée par l'expérience suivante que je répétai plusieurs fois avec des espèces différentes :

Ayant obtenu quatre moisissures différentes par l'injection au cobaye d'une culture bactérienne, un *Aspergillus*, un *Penicilium*, un *Acremonium* et un *Sporothricum* par exemple, les spores de chacune d'elles furent injectées isolément à un cobaye; chaque moisissure inoculée donna naissance, dans la culture des organes de l'animal, à une ou plusieurs des autres moisissures obtenues du premier cobaye, en plus de sa forme propre.

Ce point est développé en détail au chapitre « Multiplicité des formes gonidiennes ».

D'autre part, l'examen attentif des formes gonidiennes de chaque moi-

sissure obtenue permit d'observer des formes de passage à l'espèce du rang le plus élevé et à l'espèce du rang inférieur.

L'ensemble de ces faits signifiait :

Que l'agent pathogène injecté au cobaye à l'état bactérien, c'est-à-dire sous sa forme la plus simple, y développe des éléments germinatifs qui, transportés dans un autre milieu de culture, y subissent des transformations progressives jusqu'à l'état le plus élevé : *Penicilium* ou *Aspergillus*. Cette végétation ne parvient pas toujours au terme final et peut s'arrêter aux formes : *Saccharomyces*, *Sporothricum*, *Streptothrix*, *Acremonium*, *Mucor*, *Sterygmatocystis*, *Aspergillus*, etc.

Les formes considérées jusqu'ici comme des genres différents, tels les genres *Mucor*, *Aspergillus*, *Penicilium*, etc., ne sont donc que des états ou types gonidiens différents sous lesquels peut se présenter une moisissure, et non des genres.

D'autres formes intermédiaires nombreuses existent suivant les espèces, formes *Acremonium*, *Verticilium*, *Acaulium*, etc.

J'eus, d'autre part, la confirmation de l'exactitude de ces conclusions par un autre procédé; je réussis à obtenir directement, in vitro, la transformation d'un type gonidien d'une moisissure en un autre type, par exemple, du type *Mucor* en type *Penicilium*, des types *Monilia* et *Sporothricum* en *Penicilium*, etc.

La démonstration de cette loi d'évolution des moisissures me permit d'établir définitivement les différentes formes gonidiennes des moisissures pathogènes des maladies à germe connu ou inconnu.

Mycoses normales des animaux. — De la démonstration du mode de formation et de l'origine des leucocytes, éléments de l'évolution des moisissures, je devais conclure, en l'état actuel des connaissances biologiques, qu'ils n'appartiennent pas à l'organisme animal. Il résultait de cette conclusion qu'on pouvait prévoir la présence constante de moisissures dans l'organisme des animaux sains, quelle qu'en soit l'espèce, puisqu'on y rencontre toujours des leucocytes.

Le premier contrôle de cette déduction, déjà relaté plus haut, la vérifia exacte. Il fut répété en recherchant systématiquement les organes végétatifs des moisissures, sclérotes, mycélium, fructifications, chez la souris, le rat, la taupe, le cobaye, le lapin, le mouton, la chèvre, le porc, le bœuf, le cheval et l'homme. Je constatai sans difficulté la présence constante de tous ces éléments des moisissures chez tous ces animaux et dans

tous leurs organes, rate, foie, poumon, cerveau, dans le tissu conjonctif et le sang.

Cette végétation présentait des caractères identiques à ceux de la végétation des moisissures cancérisantes.

Les fructifications affectent ici une forme tellement différente de celles des moisissures aériennes qu'il est impossible de les identifier à première vue. Une recherche systématique faite, d'une part dans l'organisme animal, d'autre part dans les moisissures cultivées en différents milieux et, surtout, l'étude approfondie des premiers stades du développement de ces dernières, me permit d'établir avec sûreté l'équivalence de chacune des formes fructifères rencontrées dans l'organisme et même les raisons des formes particulières qu'elles prennent.

Je retrouvai ainsi dans l'organisme les hyphes sporifères des trichophytons, les hyphes sporifères à stérygmates des *Penicilium*, les chlamydospores des diverses espèces de moisissures, le mycélium avec ses différentes formes, même avec ses fins rameaux en vrilles, etc.

La culture in vitro, dans des conditions convenables, des organes envahis par ces moisissures me donna la forme aérienne des moisissures parasites. On obtient facilement ces moisissures avec le foie, la rate, le cerveau, avec la couche blanche de leucocytes qui recouvre les globules sanguins du sang centrifugé.

Ces observations prouvaient donc que les éléments des moisissures existent dans tous les organes.

J'attribuai la présence de ces moisissures à des mycoses constantes et permanentes dont l'origine devait remonter, dans ma pensée, aux maladies aiguës contractées par tous les individus.

Je ne pouvais pas douter de l'existence réelle des mycoses permanentes ou de très longue durée puisqu'il en existe un exemple frappant : la Syphilis.

Mais, comme la masse de ces moisissures que je considérais comme parasite est considérable, je fus étonné qu'elles ne produisent pas de désordres, même apparents, puisqu'elles existent chez tous les individus sains. Je fus aussi étonné de constater que ce sont toujours les mêmes moisissures qui contaminent tous les individus sains.

Cette considération m'incita à compléter mes observations et je repris à nouveau l'étude de tous les tissus et organes au même point de vue.

En examinant le tissu conjonctif avec le plus grand soin, j'y retrouvai

tous les éléments caractéristiques de la végétation des moisissures et *je ne parvins pas à trouver un seul élément d'autre nature.*

Je constatai, dans toutes les parties de ce tissu, la présence de l'élément qui fournit la preuve non discutable de sa nature et de son origine : les sclérotes énormes d'où partent les gros faisceaux de fibres; je pus voir ceux-ci se ramifier, suivre les fibres qui en émanent et trouver sur leur trajet les cellules fixes; je constatai en outre que des branches, partant des faisceaux, portaient des hyphes sporifères, des chlamydospores et des fructifications de diverses formes. Ainsi les relations entre les divers éléments du tissu conjonctif étaient établies.

Enfin, preuve définitive, en cultivant sur gélose, dans des conditions convenables, des morceaux de tissu conjonctif prélevé avec toutes les précautions d'asepsie nécessaire, je vis apparaître la moisissure aérienne au bout de trois à cinq jours, sur certains fragments.

Ainsi, j'arrivai à la conclusion suivante, *qui fut la plus difficile à admettre pour moi*, et qui ne fut admise qu'après obtention des preuves les plus précises et décisives : *le tissu conjonctif est exclusivement formé, chez les animaux sains, par la végétation de moisissures.*

Fallait-il admettre que le tissu conjonctif est un tissu de nature végétale ? Est-il un tissu parasitaire ? En l'état actuel des connaissances biologiques, il était impossible d'admettre qu'une moisissure, c'est-à-dire un champignon, puisse constituer une partie de l'organisme animal.

Cependant, le tissu conjonctif remplit dans l'organisme animal certaines fonctions dont l'une est définie : c'est le rôle de soutènement qu'il remplit dans la plupart des organes, notamment dans le foie, le rein, les vaisseaux, etc.

Comment concilier cette notion d'une fonction physiologique évidente et importante du tissu conjonctif avec son origine parasitaire ?

Il y avait là une énigme que des hypothèses ne pouvaient pas éclairer et dont la solution ne pouvait résulter que d'un déterminisme plus complet de la nature du tissu, de ses éléments et de ses rapports avec les autres éléments anatomiques, notamment avec ceux des éléments nobles des organes, éléments qui sont, à n'en pas douter, de nature animale : telles les fibres nerveuses à myéline, les cellules nerveuses des centres, les fibres musculaires, etc.

Je fis donc une étude de la plupart des organes portant à la fois sur les éléments conjonctifs et sur les éléments nobles. Je commençai cette étude par celle des nerfs.

Dès mes premières observations, je constatai que les fibres de Remak sont des éléments mycéliens de moisissures. Je les vis porter des fructifications analogues à celles des fibres conjonctives. Pour les fibres à myéline, il apparut que ce sont des filaments mycéliens de moisissures *affectant la même forme que les filaments mycéliens des diverses espèces du genre Mucor.* Je pus observer :

1° Sur les fibres à myéline, tous les caractères qui appartiennent aux filaments mycéliens d'une moisissure du type *Mucor.*

2° Sur les filaments mycéliens des moisissures du type *Mucor*, cultivées in vitro, tous les caractères des fibres à myéline.

Je constatai dans le sciatique la preuve la plus décisive de cette nature des fibres à myéline : l'existence, à l'extrémité de nombreuses fibres ou de leurs fructifications, de grosses fructifications, des plus caractéristiques, du genre *Mucor.*

Les étranglements interannulaires sont les points de cloisonnement du mycélium; ils existent, typiques, avec leur cylindre-axe dans tous les filaments mycéliens de *Mucor.*

Je recherchai s'il existe dans les nerfs, en dehors des fibres de Remak, des fibres à myéline, et des éléments conjonctifs, d'autres éléments qui puissent remplir les fonctions physiologiques des nerfs. Je n'en trouvai aucun.

Je passai ensuite à l'étude des éléments anatomiques des centres nerveux, moelle épinière, hémisphères cérébraux et cervelet. Je constatai que, dans toute l'étendue des centres nerveux, la totalité des éléments anatomiques est constituée par des éléments de moisissures. J'étudiai avec le plus grand soin les cellules pyramidales de l'écorce cérébrale. Les cellules de Purkinje du cervelet, les cellules multipolaires de la substance grise de la moelle épinière : ce sont des éléments de moisissures.

Je recherchai s'il existe dans ces centres des éléments ne pouvant pas être rattachés aux moisissures et auxquels les fonctions nerveuses puissent être attribuées. Je n'en trouvai aucun.

Ici, l'étude du problème avait donné des résultats suffisants pour que la conclusion suivante apparaisse vraisemblable :

La masse totale des centres nerveux paraissant être constituée par une ou plusieurs moisissures, celles-ci ne peuvent être ni parasites ni pathogènes; *elles sont les éléments anatomiques des centres nerveux eux-mêmes.* Mais, de cette conclusion, il était impossible de fournir une preuve directe, absolue : il n'est pas possible, avec nos moyens d'investigation, de

prouver qu'une cellule multipolaire ou une cellule pyramidale est le siège de fonctions nerveuses; les sections ou ablations ne constituent pas des preuves, car elles affectent ou peuvent affecter des éléments autres que les éléments considérés.

Pour obtenir cette preuve, je m'adressai au muscle, organe dont le fonctionnement est *visible à l'œil*, et qui permet, par conséquent, d'établir un rapport certain entre sa nature et son fonctionnement.

L'étude microscopique de la fibre musculaire striée fut concluante et fournit l'explication définitive. Chez certains animaux, chez la couleuvre en particulier, on peut constater facilement que la fibre musculaire est un gros faisceau de fibres secondaires et que chacune de celles-ci est constituée par deux fibrilles, l'une axiale droite, l'autre enroulée en spirale autour de la fibre axiale. Toutes deux portent, sur tout leur trajet, les attributs des fines ramifications de moisissures : des appendices spiralés et des appendices sporifères.

Ainsi la preuve définitive était établie : *La fibre musculaire, élément anatomique, remplissant chez les animaux l'une de leurs fonctions caractéristiques, la motilité, est un élément de moisissure.* Les éléments anatomiques de centres nerveux que j'avais identifiés avec les éléments de moisissures sont donc bien également des éléments remplissant les fonctions nerveuses.

J'obtins la même preuve par l'étude des globules sanguins. Ce sont de petites formations mycéliennes d'une moisissure, détachées des organes, et lancées dans la circulation pour y remplir un rôle spécial.

De ces faits, résultait une conclusion d'une importance considérable : *L'organisme animal est constitué par une moisissure organisée.*

Il s'ensuivait que la culture in vitro d'une portion de tissu d'un animal, dans des conditions convenables, devait donner naissance à diverses formes gonidiennes de la moisissure spécifique constituant cet animal.

L'expérience confirma entièrement cette prévision. J'obtins facilement, par culture des tissus, les moisissures organiques d'espèces appartenant à tous les groupes, Mammifères, Batraciens, Reptiles, Poissons, Insectes, Vers, Echinodermes, etc. De plus, j'obtins de cette moisissure organique diverses formes gonidiennes pour chaque espèce.

Ces diverses formes gonidiennes, je les avais déjà obtenues en étudiant le procédé de transformation des cultures bactériennes en hyphomycètes par passage dans l'organisme des animaux et culture de leurs organes. Ce sont les moisissures que je voyais apparaître sur les cultures in vitro

des organes des animaux sains et que je considérais à tort comme les agents de mycoses permanentes.

La connaissance des formes gonidiennes de la moisissure organique des animaux permet d'éviter de les confondre avec les moisissures hétérogènes soumises à l'expérimentation, quand on utilise le procédé de transformation des agents pathogènes par passage dans l'organisme d'un animal.

Le fait qu'un animal est constitué par l'organisation d'une moisissure implique que celle-ci, obtenue par culture de ses organes in vitro, *est la forme primitive ou ancestrale de cet organisme*, si, au cours de son évolution, elle n'a pas été modifiée ou adultérée par croisement avec d'autres moisissures, ou si sa constitution chimique, dont dépendent certainement ses caractères, n'a pas été modifiée lentement, notamment par l'alimentation.

Les organismes animaux ayant cette origine, il est probable qu'il en est de même pour les organismes végétaux et que, dans tous leurs tissus ou organes, on doit retrouver les éléments de la moisissure organique spécifique qui les constitue; on doit également pouvoir reproduire la moisissure ancestrale ou originelle en cultivant une portion quelconque des tissus du végétal.

Le contrôle de ces déductions chez les végétaux fut aussi concluant que chez les animaux. Les tissus végétaux sont constitués par une moisissure organisée dont les éléments caractéristiques sont faciles à distinguer; par culture d'une portion quelconque de tissus, on obtient facilement, in vitro, les formes gonidiennes de la moisissure ancestrale.

Une étude microscopique nouvelle des tissus des animaux et des végétaux, guidée par ces connaissances nouvelles, *montra que l'individualité cellulaire n'y exiſte pas.*

Une cellule hépatique, par exemple, n'est pas un élément isolé, distinct, c'est un élément formé par un filament mycélien provenant lui-même d'autres rameaux et, à l'origine de ceux-ci, d'une masse germinative éloignée ; la cellule hépatique ne peut pas vivre si elle n'est pas reliée par son filament mycélien formateur à la masse germinative originelle dont elle dépend; cette masse germinative est vraisemblablement la source ou réservoir du protoplasme basophile dont la cellule hépatique a besoin pour former les nombreuses zymospores qu'elle contient, et dont le but est l'exercice des fonctions chimiques dont le foie est le siège. Le filament mycélien reliant la cellule hépatique à la masse germinative est,

comme dans toute moisissure, le canal qui sert à l'écoulement du protoplasme basophile de la masse germinative jusqu'à l'élément terminal; c'est là le phénomène qui a lieu dans un élément simple de *Mucor* constitué par une masse germinative, le filament mycélien ramifié qui en émane, et les boules fructifères connues placées à l'extrémité terminale de chaque rameau; on y voit se produire l'écoulement du protoplasme basophile de la masse germinative par les rameaux mycéliens jusqu'aux fructifications. Ce protoplasme basophile, en voie d'écoulement, est rejeté hors de l'élément sous forme de spores rondes mises en liberté quand la coiffe de la fructification se rompt. Il se forme des spores tant que la masse germinative fournit du protoplasme basophile; quand elle est épuisée, *on constate que le canal d'écoulement se vide de protoplasme basophile, puis se flétrit et meurt;* la vie de l'élément est terminée.

Il n'y a donc pas de vie cellulaire indépendante. Dans les tissus un grand nombre de cellules voisines sont reliées aux mêmes filaments mycéliens et à une même masse germinative et en reçoivent toutes le protoplasme basophile qui est l'élément essentiel de leur vie.

Les éléments des tissus végétaux ont une constitution analogue; l'étude microscopique, complétée par des photographies, démontra que les éléments du parenchyme d'une feuille, par exemple, n'ont pas d'individualité cellulaire et ont la constitution qui vient d'être indiquée; la constitution des tissus végétaux diffère donc notablement de celle qui est admise et décrite actuellement.

On peut dire que l'ignorance de la nature et de la constitution des organismes animaux et végétaux constituait le voile qui rendait impénétrables et mystérieux la plupart des phénomènes biologiques. En effet, l'application de ces notions nouvelles à l'étude d'un certain nombre d'entre eux permit de parvenir :

1° A la connaissance de la nature de la Tuberculose et du Cancer.

2° A la connaissance de la formation spontanée de cultures bactériennes, dans l'organisme animal, par transformation de la moisissure organique spécifique et à la connaissance de toute une classe de maladies autogènes de l'homme, bactériennes et mycéliennes.

3° A la connaissance de la nature des maladies qui atteignent les végétaux.

4° A la connaissance de la source originelle de la plupart des agents pathogènes des maladies de l'homme.

5° A la connaissance du mécanisme des phénomènes tels que l'hémo-

lyse spécifique, la réaction de fixation du complément, la précipitation spécifique, attribués à l'action d'anticorps formés dans le sang des animaux.

6° A l'explication du phénomène d'anaphylaxie.

7° A l'explication du phénomène de la coagulation du sang et de son but physiologique.

8° A la connaissance de la nature des globules blancs chez l'animal sain.

9° A la connaissance de la nature et de la constitution des ferments élaborés par les organismes végétaux et animaux.

10° A la connaissance du mécanisme de l'immunité ou vaccination.

Toute une série d'autres connaissances résulte de l'application des notions nouvelles à l'étude histologique des tissus et organes de l'homme et à leur fonctionnement physiologique.

Développons en quelques mots chacun des sujets énumérés.

1° Nature de la Tuberculose et du Cancer.

Les cultures de tuberculose humaine ayant été transformées en leurs formes gonidiennes d'hyphomycètes, celles-ci furent reconnues identiques aux formes gonidiennes de la moisissure organique humaine. La tuberculose est donc une maladie spontanée, autogène, de l'homme, transmissible par contamination, due à une transformation pathologique de sa moisissure organique spécifique.

Les moisissures qui constituent le tissu cancéreux ayant été transformées par culture en leurs formes gonidiennes, celles-ci furent reconnues identiques à celles de la moisissure organique spécifique de l'homme. Le cancer est donc une maladie autogène de l'homme, due à la transformation morphologique de sa moisissure organique spécifique.

2° Formation spontanée de cultures bactériennes dans l'organisme animal.

La moisissure qui constitue les organismes animaux et végétaux peut, comme toute moisissure, se transformer en éléments bactériens; cette transformation se réalise facilement dans l'organisme chez les végétaux et chez les animaux. Il suffit de geler une pomme de terre pour que sa moisissure organique passe à l'état bactérien; la gelure d'un tissu animal

produit le même effet. L'inoculation à un animal de la pulpe d'un de ses tissus développe une culture bactérienne; elle la développe également et plus facilement dans l'organisme d'une autre espèce; la culture se développe toujours par ensemencement, en bouillon, de tissu broyé.

Le *Bacillus Coli* est une forme bactérienne de la moisissure organique de l'homme. Nombre de maladies, dans lesquelles des organes sont envahis par le Bacillus coli ou d'autres formes bactériennes de la moisissure organique, sont des maladies autogènes de celle-ci (maladies du foie, des reins, cystites, maladies du poumon, méningites, etc.).

3° Nature des maladies qui atteignent les végétaux.

L'agent parasitaire d'une maladie d'un végétal est cultivé et transformé en ses formes gonidiennes d'hyphomycètes. Le parenchyme des tissus de végétaux sains de même espèce est cultivé pour en obtenir les formes gonidiennes de la moisissure organique que l'on reconnaît identiques aux formes gonidiennes de l'agent réputé parasitaire. La maladie est donc autogène et due, comme la tuberculose, le cancer et d'autres maladies de l'homme, à une transformation pathologique de la moisissure organique. Il apparaît ainsi que les végétaux ne s'infectent pas, ou rarement.

4° Source originelle des agents pathogènes des maladies de l'homme et des animaux.

Les cultures bactériennes des agents pathogènes connus ont été transformées en leurs formes gonidiennes d'hyphomycètes. Les agents pathogènes encore inconnus d'autres maladies ont été isolés sous leurs formes gonidiennes d'hyphomycètes.

La comparaison de ces formes avec celles des moisissures organiques des animaux et des végétaux permit de reconnaître en ces dernières les agents pathogènes des maladies de l'homme et des animaux ; les animaux et les végétaux, vivants ou morts, sont donc, par leurs moisissures organiques spécifiques, les sources originelles des agents pathogènes des maladies des animaux.

Ainsi fut déterminé que la source originelle des virus est le végétal ou l'animal indiqué dans le tableau ci-dessous :

	SOURCE ORIGINELLE Moisissure organique de :
Pour la Fièvre typhoïde, la moisissure organique du	Maïs
Pour le Typhus exanthématique . . .	Avoine
Pour le Paratyphus A	Blé
Pour le Paratyphus B	Seigle
Pour la Diphtérie	Orge
Pour la Fièvre de Malte	Orange et Citron
Pour la Dysenterie épidémique. . . .	Espèces du genre Brassica (Choux)
Pour la Rougeole	Laitue
Pour la Scarlatine	Carotte
Pour la Rage	Carotte
Pour le Vibrion septique	Carotte
Pour la Varicelle	Tomate
Pour la Vaccine.	Pomme de terre
Pour la Variole.	Pomme de terre
Pour la Fièvre aphteuse	Pomme de terre
Pour le Tétanos.	Pomme de terre
Pour la Syphilis.	Singe
Pour la Spirochétose ictéro-hémorragique	Rat

5° Mécanisme des phénomènes spécifiques, tels que Hémolyse spécifique, Précipitation spécifique, Réaction de fixation du complément, attribués à l'action d'anticorps formés dans le sang des animaux.

Toutes les substances de provenance animale ou végétale employées comme antigène contiennent les éléments reproducteurs, spores et zymospores, de la moisissure organique des espèces dont elles proviennent. Tous les tissus ou extraits d'organes des animaux et des végétaux, leurs substances albuminoïdes, le sang, le sérum, les globules sanguins, l'albumine d'œuf, etc., frais ou conservés à l'état sec, contiennent les éléments reproducteurs de la moisissure organique de l'espèce.

Ces substances, injectées aux animaux, y développent une culture de

la moisissure organique de l'espèce dont elles proviennent et, ultérieurement, la mycose de cette moisissure organique; en même temps que les éléments végétatifs et fermentatifs (zymospores), se développe chez l'animal la matière hyaline ou mycofibrine formatrice des éléments, analogue à la fibrine du sang des animaux.

Ces éléments végétatifs, fermentatifs, et la matière hyaline du sang de l'animal injecté ou sensibilisé, reportés dans une émulsion ou solution de la substance antigène, y déterminent les phénomènes suivants :

L'agglutination des globules sanguins est réalisée par la matière hyaline, et leur désorganisation (ou hémolyse spécifique) par les spores et zymospores de la culture qui viennent s'agglutiner à eux et les entraîner dans le mouvement végétatif de la culture.

La précipitation spécifique, dans la solution d'une substance d'origine animale ou végétale, est la formation de colonies mycéliennes provoquée par les éléments apportés par le sérum précipitant.

La fixation du complément s'explique de la manière suivante :

La substance active du complément ou alexine est le corps acide qui résulte de l'hydrolyse des lécithines par un ferment (sérozyme qui, quand il s'agit de l'alexine, est désigné mittelstück); l'hémolyse naturelle est produite par ce corps acide.

L'hémolyse spécifique est produite par ce même corps et, à coup sûr, quand les hématies ont fixé la sensibilisatrice qui est leur matière hyaline ou mycofibrine formée dans le sérum sensibilisé, matière avide de corps acide comme le fibrinogène.

Le complément est dit fixé quand le corps acide qu'il libère est accaparé par un autre corps que l'hématie sensibilisée.

Le corps acide est accaparé quand on ajoute au complément la culture bactérienne antigène et le sérum sensibilisé qui contient la matière hyaline de cette culture. Il y a coagulation de mycofibrine bactérienne avec absorption du corps acide.

Il n'existe donc aucune différence entre l'hémolyse spécifique, qui est la fixation du complément par l'hématie, et la fixation du complément par un antigène mélangé au sérum sensibilisateur.

6° Mécanisme de l'Anaphylaxie.

L'état d'anaphylaxie est l'état de développement de la mycose de la moisissure organique de l'espèce animale ou végétale qui a fourni l'antigène.

Les ferments protéolytiques, signalés par Abderhalden dans le sang des animaux quelques jours après l'injection, sont les zymospores de la culture, développées dans le sang, de la moisissure organique de l'animal dont l'antigène émane. Ils disparaissent du sang quand la culture de l'antigène passe à l'état mycélien, passage qui se produit, comme dans les maladies les plus habituelles de l'homme, du douzième au quinzième jour environ après l'inoculation ou l'injection de l'antigène.

Le sérum de l'animal anaphylactisé produit, comme on le sait, une floculation ou précipité dans un sérum antigène ou dans une solution de l'antigène; on a désigné ce précipité du nom d'anaphylatoxine ; en réalité, il est constitué soit par des colonies mycéliennes, soit par des amas de spores en végétation émettant des filaments mycéliens chargés de zymospores. Cette végétation mycélienne est déterminée dans la solution de l'antigène par les éléments de la moisissure antigène (hyaline, spores, zymospores) apportés par le sérum précipitant, c'est-à-dire sensibilisé.

Le choc anaphylactique est dû à l'agglutination rapide des éléments de la moisissure antigène provoquée par l'injection d'une certaine quantité de la substance antigène; dans ce phénomène d'agglutination, les éléments fermentatifs du sang (spores et zymospores) sont entraînés, probablement mécaniquement, avec les éléments de la moisissure antigène.

7° Coagulation du sang.

La formation de la fibrine est le phénomène d'élaboration de la substance nécessaire au développement mycélien de toute moisissure (substance hyaline). Chez l'animal, la fibrine est la substance nécessaire au développement mycélien de la moisissure organique.

Le fibrinogène passe à l'état de fibrine en fixant la portion acide des lécithines du sang (cytozyme) hydrolysées par les zymospores de la moisissure organique (sérozyme).

8° Nature des globules blancs.

Toute moisissure se développe en formant des masses d'agglomération ou masses germinatives. Les globules blancs normaux sont des masses d'agglomération ou germinatives de la moisissure organique spécifique de l'animal. Ce sont des masses germinatives autogènes.

Dans toute maladie ayant pour cause une infection par une moisissure hétérogène, celle-ci forme dans l'organisme infecté un nombre considérable de masses germinatives qui sont des leucocytes au même titre que les leucocytes autogènes; mais ce sont des leucocytes *hétérogènes.*

L'indice leucocytaire a fourni des indications contradictoires parce que les leucocytes des deux espèces étaient confondus dans une même numération. Il n'a pas de signification si la distinction n'est pas faite entre les deux espèces.

9° Nature et constitution des ferments élaborés par les organismes végétaux et animaux.

Ce sont les zymospores de leur moisissure organique. Ces zymospores, granulations très petites animées du mouvement brownien, sont les éléments actifs du ferment. Un ferment contient toujours, outre les zymospores, d'autres éléments plus gros, notamment des spores et des masses germinatives de la moisissure organique originelle.

L'action d'un ferment paraît illimitée parce que les zymospores se reproduisent par germination de petites masses d'agglomération qu'elles forment ou par germination de spores plus grosses.

L'action d'un ferment ne peut pas être proportionnelle à la masse originelle parce qu'il se multiplie.

10° Mécanisme de l'immunité.

La connaissance du mécanisme de l'immunité ne résulte pas spécialement de la connaissance de la constitution de l'organisme humain; mais celle-ci a permis de préciser, de compléter et de généraliser les faits qui expliquent le mécanisme de l'action vaccinale.

Ces faits ont apparu successivement, au cours des observations, sans qu'ils aient été recherchés systématiquement en vue d'expliquer l'immunité.

Le premier apparu est constitué par la constatation de la formation des leucocytes ou masses germinatives dans les cultures bactériennes in vitro, et de leucocytes identiques dans l'organisme des animaux inoculés avec ces cultures.

L'observation du mode de formation de ces leucocytes et la constatation de l'existence de la phagocytose in vitro démontrèrent l'erreur d'in-

terprétation qui conduisit à appeler phagocytose et à considérer comme un phénomène de défense le phénomène de formation des leucocytes qui a précisément une signification inverse; ce n'est pas un phénomène de destruction de l'agent pathogène, c'est au contraire un des principaux phénomènes de sa croissance et de son développement.

Ces constatations entraînaient la conclusion de l'impossibilité de l'existence, admise jusqu'ici, des corps protecteurs ou anticorps immunisants sécrétés par les globules blancs, lysines, opsonines, etc.

L'observation du mode d'évolution des cultures bactériennes in vitro et de leur évolution dans l'organisme animal infecté démontra que, dans celui-ci, la phase aiguë de la maladie correspond à la phase de développement bactérien de la culture et qu'elle est suivie d'une phase chronique de longue durée correspondant à la phase de développement mycélien de l'agent pathogène.

L'inoculation de la vaccine antivariolique communique la mycose de la moisissure vaccinale. Le développement de cette mycose, et de toute mycose en général, s'accompagne du développement de matière agglutinante (matière hyaline, mycofibrine) qui provoque le passage rapide, à l'état de masses germinatives, puis à l'état mycélien, des éléments bactériens qui pénètrent dans l'organisme dans une nouvelle contamination.

Ainsi est évitée ou rendue insignifiante la phase aiguë ou bactérienne d'une maladie; mais cet état vaccinal *comporte obligatoirement l'infection de l'organisme par l'agent pathogène et l'établissement de la phase mycélienne de cette infection.* Il est démontré dans cet ouvrage que, comme les autres maladies persistant à l'état chronique dans l'organisme sous forme de mycose de longue durée, la mycose vaccinale ou mycose variolique est la cause de manifestations pathologiques tardives (éruptions cutanées, trichophytie).

La connaissance de la constitution de l'organisme animal par une moisissure organisée, qui entraînait la connaissance de la nature des éléments actifs dans les produits organiques inoculés aux animaux (sérums, matières albuminoïdes, globules sanguins, macération des extraits de tissus, etc.), permit de montrer qu'un mécanisme identique régit les phénomènes spécifiques d'hémolyse et de précipitation, d'anaphylaxie, la réaction de fixation du complément, auxquels on a attribué une importance capitale dans les démonstrations de l'existence et de la formation par l'organisme d'anticorps immunisants.

Le mécanisme de l'immunité est donc des plus simples : c'est l'établis-

sement de la mycose chronique ou phase mycélienne d'une maladie qui confère l'immunité *contre la phase aiguë* ou bactérienne seulement. L'immunité est donc toute relative et non absolue.

La protection de la phase mycélienne contre la phase aiguë n'est pas un phénomène général. La mycose chronique de certaines moisissures pathogènes ne confère pas cette protection ; dans cette catégorie rentrent les maladies à accès à répétition : le paludisme, la fièvre récurrente.

Enfin l'immunité ne peut pas exister pour les maladies dont les troubles graves sont constitués par la phase mycélienne : syphilis, tuberculose, cancer.

Elle ne peut pas exister davantage pour les maladies autogènes de l'organisme animal, puisque la moisissure qui constitue celui-ci y végète à l'état mycélien et que, en conséquence, la vaccination conférerait la maladie elle-même.

. . . . . .

Le but de cette exposition est, tout en donnant une connaissance générale des sujets étudiés dans cet ouvrage, de montrer comment les connaissances ont été acquises progressivement, en se contrôlant et se confirmant au fur et à mesure de leur progression naturelle.

Nous passerons maintenant à l'exposé systématique des observations et démonstrations en suivant autant que possible cette même progression.

EXPOSÉ DES RECHERCHES

CHAPITRE PREMIER

CONSTITUTION ET ÉVOLUTION DES CULTURES BACTÉRIENNES

Le déterminisme de la constitution et de l'évolution des cultures bactériennes est réalisé par l'étude des points suivants :

1° Les bactéries n'ont pas d'individualité; elles ne sont que des éléments de segmentation ou des formes sporulaires des moisissures.

2° Détermination des éléments des cultures bactériennes.

3° Evolution des cultures bactériennes en milieux liquides.

4° Evolution des cultures bactériennes sur milieux solides.

5° Evolution des cultures bactériennes dans l'organisme animal.

6° Retour des cultures bactériennes aux moisissures dont elles proviennent.

1. Les bactéries n'ont pas d'individualité : elles ne sont que des éléments de segmentation ou des formes sporulaires des moisissures.

Cette proposition est démontrée par les faits suivants :

1° Une culture bactérienne pure peut être facilement transformée en une moisissure. La démonstration de ce fait est réalisée en divers points de cet ouvrage.

2° Dans toute culture de moisissure pathogène, soit en milieux liquides, soit sur milieux solides, on trouve les éléments bactériens qui caractérisent l'espèce pathogène (charbon, Eberth, coli, syphilis, etc.).

La preuve que ces bactéries sont bien des éléments appartenant à la moisissure peut être donnée de la façon suivante : on prélève des spores en touchant légèrement la surface de la moisissure avec une baguette mouillée, et on la trempe ensuite dans un bouillon de culture; on peut faire un examen microscopique des spores, au préalable, pour s'assurer qu'aucun autre élément n'a été prélevé. On porte la culture à l'étuve à 30° ou 38° pour obtenir une culture bactérienne; en partant des spores d'une moisissure, cette température de 30 à 38° est préférable, car une température de 15 à 20° est plus favorable à la végétation mycélienne pure.

La culture bactérienne étant développée, son examen microscopique montrera les éléments bactériens caractéristiques.

Certaines moisissures, la forme Aspergillus de la moisissure organique de la pomme de terre, par exemple, se transforment assez facilement, à 20-24°, en culture bactérienne.

Certaines moisissures aériennes, même celles obtenues par transformation de cultures bactériennes, retournent ensuite difficilement à la forme bactérienne quand on les ensemence à l'aide des spores des appareils gonidiens. Mais souvent, à la longue, lorsqu'un voile de moisissure aérienne s'est développé à la surface d'un liquide, les éléments de segmentation des fines ramifications mycéliennes tombent au fond du vase de culture et y constituent un dépôt qui contient les formes bactériennes caractéristiques et les reproduira.

3° L'examen de la forme des filaments mycéliens et de leur cloisonnement, pour une moisissure déterminée, montre une correspondance parfaite entre la forme des éléments déjà segmentés (culture bactérienne) et la forme des éléments non segmentés, encore constitués en filaments mycéliens (diphtérie, morve, syphilis, charbon, etc.). Quand les bacilles proviennent des filaments mycéliens cloisonnés, on retrouve dans certains cas, dans la forme de ces filaments, la raison de la forme caractéristique de ces bacilles; ainsi, les bacilles virgules résultent de la segmentation de filaments mycéliens non cloisonnés très ondulés ou enroulés en spirales (spirilles); suivant la longueur des fragments segmentés, le bacille formé présente une seule courbure ou deux courbures en forme d'S.

La transformation d'une culture bactérienne pure, par des procédés convenables exposés plus loin, reproduit la moisissure pathogène aérienne, source originelle de la culture bactérienne.

Multiplicité et caractérisation des formes bactériennes d'une même espèce.

Une même espèce possède *toujours* plusieurs formes bactériennes; elle peut en posséder cinq ou six différentes; elle peut posséder à la fois et au même moment, dans un bouillon de culture, les formes microcoque, coccobacille, bacille court, bacille long et spirochètes, ces derniers étant des éléments de l'agent pathogène au même titre que les bacilles, comme il sera démontré ailleurs.

Une même espèce peut posséder, d'autre part, des éléments bactériens de formes différentes, se succédant dans les cultures au fur et à mesure de leur évolution.

Une même espèce peut se développer également sous une forme bactérienne unique dans une même culture et posséder plusieurs formes culturales différentes.

Enfin ces trois cas peuvent être réunis dans une même espèce; il en est même très fréquemment ainsi.

Voici les faits qui expliquent cette multiplicité des formes bacillaires :

1° Les cultures bactériennes proviennent toujours d'une moisissure et sont constituées par les éléments de segmentation de son mycélium.

2° Les moisissures (hyphomycètes) que l'on rencontre dans la nature, végétant sur les matières organiques d'origine végétale ou animale, proviennent toujours de l'organisme d'un animal ou d'un végétal dont elles sont l'élément constituant.

3° La moisissure spécifique, qui constitue les organismes animaux ou végétaux, donne toujours naissance, par segmentation, à des formes bactériennes multiples, microcoques, bacilles de diverses formes, coccobacilles, spirilles, etc.

4° La moisissure organique de tous les végétaux ou animaux peut donner naissance à des spirilles; ceux-ci se forment sur les filaments mycéliens des formes gonidiennes *Mucor*, *Aspergillus*, *Monostérygmate*, *Sporothricum*, etc. La moisissure organique de tous les végétaux ou animaux possède ces formes gonidiennes.

5° La diversité de forme des éléments bacillaires provient :

A. Du fait que le mycélium de toute moisissure émet des rameaux de types et grosseurs différents qui, en se segmentant, donnent naissance à des éléments de formes variées.

B. Du fait que toute moisissure peut se développer sous des formes gonidiennes différentes (huit ou dix pour une même espèce par exemple) et que chacune de celles-ci possède une forme mycélienne qui lui est propre et diffère des autres; chacune de ces formes mycéliennes donne, par segmentation, des éléments bactériens distincts.

C. Du fait qu'une culture bacillaire subit, depuis le moment de son ensemencement, une évolution qui tend à la régénération de la moisissure aérienne qui lui a donné naissance. Cette évolution n'a pas toujours lieu vers la même forme gonidienne, elle peut aboutir à des formes différentes suivant les conditions physiques et chimiques qui influent sur son développement (conditions de température et du milieu nutritif) ; les formes bactériennes de la culture diffèrent suivant la forme gonidienne de la moisissure mère vers laquelle elle évolue; elles diffèrent aussi d'autre part suivant l'âge de la culture et précisément parce qu'elle évolue.

On trouvera successivement, au cours de cet ouvrage, la démonstration de tous les faits énumérés ci-dessus et qu'il n'est pas possible de développer ici.

Je me bornerai à citer quelques exemples :

La moisissure organique de l'homme donne naissance à de multiples formes bactériennes : bacilles basophiles longs, courts, coccobacilles, bacilles très fins (bacilles de Koch), microcoques de différentes tailles, etc.

La moisissure organique du singe donne naissance à de multiples formes bactériennes, mais elle se développe surtout, dans les organismes animaux, sous la forme mycélienne; ses filaments donnent naissance à une multitude de fins filaments spiralés qui sont *le Treponema pallidum* ou spirille de Schaudinn; elle est l'agent de la syphilis.

Les moisissures organiques du chou, de la laitue, de la carotte donnent naissance à de multiples formes bactériennes; au cours du développement des cultures, des formes gonidiennes diverses se succèdent.

La moisissure organique de la tomate, de l'aubergine et de la pomme de terre donnent naissance à de multiples formes bactériennes; mais elles peuvent se développer dans les cultures sous une forme bactérienne unique pour une culture; il existe ainsi, outre les formes communes, deux formes de cultures à type bactérien unique pour la moisissure organique

de ces végétaux : une culture ne contenant que de très gros microcoques et une culture ne contenant que de grosses masses ovalaires qui se multiplient par bourgeonnement.

On trouvera toutes ces formes bactériennes ainsi que celles de nombreuses autres espèces à l'étude des agents pathogènes des maladies des animaux.

On sait qu'il est difficile de caractériser une espèce bactérienne par les procédés actuels et que cette caractérisation peut donner lieu à des erreurs.

La caractéristique peut se faire avec certitude par la transformation de la culture bactérienne en hyphomycète; cette transformation se fait assez rapidement et avec sûreté par l'inoculation de la culture au cobaye et culture de la pulpe de ses organes sur gélose; la comparaison des formes gonidiennes des moisissures qui se développent dans ces cultures avec les formes gonidiennes des agents pathogènes permet de connaître auquel d'entre eux correspond la culture inoculée au cobaye; elle permet de connaître également, pour un bon nombre de ces agents, la source originelle de la culture, c'est-à-dire l'espèce végétale ou animale qui lui a donné naissance.

Il est, par exemple, impossible ou très difficile d'identifier un microcoque par les caractères morphologiques ou par ceux des cultures; mais on déterminera très facilement, et avec sûreté, qu'il s'agit du *Micrococcus melitensis* par exemple, quand on aura obtenu sa forme *Penicilium;* on constatera facilement qu'elle est celle de la moisissure organique de l'orange ou du citron.

II. Détermination des éléments des cultures bactériennes.

Dans de premières observations, les divers éléments qui existent dans les cultures bactériennes en bouillon furent examinés systématiquement et comparés dans des cultures de diverses espèces, charbon, tétanos, Eberth, coli, etc.

Ultérieurement, je fis ces observations sur des cultures bactériennes issues de moisissures aériennes transformées qui sont plus propices à de telles recherches, parce que l'évolution y est plus caractéristique.

Ces observations montrèrent qu'en général, dans une culture d'une espèce bactérienne, il n'existe pas que le bacille ensemencé, mais des

éléments divers caractéristiques remplissent chacun un rôle particulier dans la culture. Ces éléments sont :

1° Les éléments bacillaires caractéristiques de l'espèce ensemencée, à un moment déterminé de l'évolution. A un autre moment, une ou plusieurs formes bactériennes peuvent avoir disparu totalement de la culture et être remplacées par d'autres éléments *d'évolution*, c'est-à-dire par des bacilles et cocci et par des masses germinatives formées par agglomération de ces derniers.

2° Des granulations rondes hyalines de 0 μ 4 à 1 ou 2 μ environ, à peine ou non colorables par les couleurs basiques; elles sont en général formées par voie endomycélienne ou détachées d'hyphes sporifères hyalines à peine colorables par les couleurs basiques.

3° Des granulations de 0 μ 2 à 0 μ 6 fortement basophiles ; ce sont des spores qui, en raison de leur rôle fermentatif, seront justement appelées *zymospores*.

4° D'autres granulations de 0 μ 2 à 0 μ 5 qui fixent énergiquement les couleurs basiques et paraissent noires dans les préparations tellement elles ont fixé de colorant.

Je n'ai pas pu déterminer si ces granulations sont des éléments actifs des cultures; il est probable qu'elles y sont étrangères, car on en observe de semblables dans la plupart des liquides ; elles peuvent cependant être des granulations de cholestérine, celle-ci fixant de la même manière les colorants basiques.

5° Des granulations basophiles ayant un diamètre égal à la largeur du bacille : ce sont des microcoques formés par segmentation de celui-ci.

6° Des éléments agglomérés en nombre variable et en masses de différentes grosseurs. Ces masses sont formées soit seulement des granulations hyalines indiquées ci-dessus, soit de ces granulations auxquelles se sont joints des bacilles et les microcoques libérés par leur segmentation. Ce sont les masses germinatives en voie de formation (Fig. 1, 2, pl. 1; fig. 2, pl. 6) dans la culture.

7° Il existe en outre dans la culture, soit en dissolution, soit dans un état colloïdal si fin que les particules ne sont pas perceptibles à l'œil, une substance qui se coagule et se dépose sur les éléments isolés. On perçoit cette substance autour des éléments et autour des petites agglomérations dans la planche 1, figure 2.

C'est la substance hyaline, substance agglutinante qui détermine l'accolement et l'agglomération des éléments. Elle est rare et difficile à voir

dans certaines cultures. D'autres en sont riches. Sa formation, probablement due à l'activité des zymospores, paraît dépendre de la constitution chimique du milieu de culture et surtout de sa richesse en matières azotées.

C'est cette substance qui, formée abondamment dans l'organisme infecté, constitue l'*agglutinine ;* sa formation n'a aucun rapport avec une réaction de défense de l'organisme; elle est un produit élaboré par l'agent infectant et non un anticorps immunisant.

Ces divers éléments existent dans toute culture. On les trouve dans une culture de tétanos faite à l'abri de l'air (Fig. 2, pl. 2) aussi bien que dans une culture faite en présence de l'air. Tous ces éléments existent et peuvent être examinés à la loupe dans la figure 2, planche 6.

J'ajoute que, au cours de l'évolution, la forme bacillaire primitive peut être remplacée par une forme différente; il peut également en apparaître une deuxième et même une troisième à côté de la première (Fig. 1, syphilis; fig. 2, tétanos, pl. 2).

Si on examine à un fort grossissement la culture mise entre lame et lamelle avec un peu de dahlia ou de bleu de méthylène, on voit :

1° Que les zymospores, granulations de 0 μ 2 à 0 μ 6 sont animées d'un vif mouvement brownien.

2° Qu'elles se fixent aux spores hyalines ou basophiles et aux bacilles et les entraînent dans leurs mouvements en leur imprimant un double mouvement d'oscillation et de progression qu'il ne faut pas confondre avec un mouvement actif; il est passif et provoqué par celui des granulations. Ce sont les zymospores qui opèrent les phénomènes fermentatifs qui ont lieu dans le bouillon de culture; les autres éléments sont les éléments végétatifs de la culture.

La nature et l'origine des zymospores est certaine et ne peut faire aucun doute; dans une culture ou dans une solution de ferment, dont elles constituent l'élément actif, on constate qu'elles sont formées et portées, comme les spores, par de fins filaments mycéliens développés par la germination de spores plus grosses ou de masses germinatives.

Des observations plus détaillées sont fournies sur les propriétés des zymospores à l'étude des ferments et à celle des toxines bactériennes.

On trouvera d'autre part, à l'étude des toxines, la détermination de la nature des virus filtrants.

III. Evolution des cultures bactériennes en milieux liquides.

Les phénomènes de l'évolution des bactéries ont pu être déterminés par l'observation microscopique des cultures du premier agent cancérisant que j'ai isolé. Par la suite, j'ai contrôlé les faits observés par l'étude des cultures d'un grand nombre d'agents pathogènes et de moisissures passées à l'état bactérien.

Pour pratiquer ces observations, j'ai effectué des cultures en bouillon, sur lame de verre. On dépose cinq ou six gouttes de bouillon de bœuf peptoné glycosé sur une lame de verre stérile, de manière à constituer une nappe liquide saillante et circulaire de vingt millimètres environ de diamètre. Cette nappe est ensemencée à sa périphérie[1] par piqûre d'aiguille en cinq ou six endroits et il est fait dix ou douze lames semblables pour chaque espèce étudiée.

Les lames sont conservées en chambre humide, soit à l'étuve, à la température de 38°, soit à la température ambiante.

Les cultures sont examinées toutes les six ou douze heures ou seulement chaque jour. Pour l'examen, le bouillon est évaporé sur platine chauffante, et la préparation colorée au dahlia puis lavée.

Ces cultures me montrèrent que les phénomènes d'évolution sont identiques pour toutes les espèces bactériennes.

Ces phénomènes sont les suivants :

1° Dès l'ensemencement il y a agglomération, en amas de grosseurs diverses, des éléments ensemencés.

2° Dans un deuxième stade, il y a fusion des éléments dans les amas. Ceux-ci ont une forme sphérique ou ovoïde et un diamètre variant de 5 à 30 ou 40 μ et plus même. Souvent les amas primitifs de la grosseur d'un leucocyte ou même plus gros se réunissent entre eux et se fusionnent en formant des masses beaucoup plus grosses. On trouve des amas identiques *dans les cultures d'hyphomycètes et dans le tissu conjonctif de l'homme.*

Ces masses agglomérées et fusionnées sont des masses germinatives; ce sont les sclérotes qui émettront les filaments mycéliens. Ces masses sont très riches en protoplasme basophile et prennent une coloration intense par le dahlia ou le bleu de méthylène.

3° Dans un troisième stade, il y a émission de filaments mycéliens ba-

1. Avec précaution, sans agitation du liquide.

sophiles par les masses germinatives. Ces filaments sont continus au début de la végétation de la culture; on n'y peut distinguer aucun indice de cloisonnement.

4° Dans un quatrième stade, les tubes mycéliens se segmentent et donnent naissance à de nouvelles bactéries qui, à leur tour, vont subir le cycle des quatre transformations que je viens d'exposer : agglomération, fusion, émission de filaments mycéliens par les masses germinatives, puis segmentation de ceux-ci.

Ce sont ces quatre stades qui, se répétant, constituent tout le développement des cultures bactériennes des hyphomycètes jusqu'au moment déterminé où l'évolution s'arrêtera définitivement, cas le plus fréquent dans les cultures bactériennes en bouillon, ou passera à l'état mycélien permanent (passage à l'état d'hyphomycète).

Il est bien entendu qu'on ne trouvera pas exclusivement dans la culture, à des moments différents, soit des éléments bactériens libres, soit des éléments bactériens agglutinés, soit des masses germinatives; les éléments sont mélangés et l'évolution se poursuit identique *pour des groupes d'éléments*, de telle sorte qu'on trouve toujours dans la culture, au début, des éléments segmentés, des masses germinatives émettant des filaments mycéliens, et un certain nombre de ceux-ci *en voie de segmentation.*

Mais le cycle d'évolution est établi par l'existence d'un grand nombre de formes correspondant à tous les stades de ce cycle. On trouve par exemple des masses germinatives à tous les états de leur formation; on en trouve émettant déjà leur mycélium et, à côté, on voit de longs filaments mycéliens en voie de segmentation, libérant des bacilles identiques à ceux qui sont déjà isolés dans la culture.

La planche 1 montre ces différentes formes des éléments dans les quatre stades de l'évolution d'une moisissure obtenue par transformation d'une culture bactérienne de tétanos [1]. On constate en outre, en examinant à la loupe la figure 2 de cette planche que, sur la plupart des éléments isolés, se dépose une substance peu colorable au dahlia et formant un nuage sans limite nette autour d'eux. On constate en outre que cette même substance réunit les éléments agglomérés. Cette substance est une matière collante, adhésive, la matière hyaline; c'est elle qui détermine

1. Culture d'une forme gonidienne (Hyphomycète) du tétanos, ramenée à l'état bactérien.

l'accolement ou agglutination, et qui constitue *l'agglutinine*. Elle se développe normalement dans toute culture bactérienne, aussi bien in vitro que dans l'organisme animal. On trouvera dans cette même figure des masses d'agglomération ou germinatives à tous les degrés de leur formation, depuis l'agglomération de deux éléments jusqu'à l'agglomération presque parfaite (2, 3, 4, 5, 6, 7). On constatera déjà, ici, l'identité de ces masses d'agglomération avec les leucocytes des animaux. La masse germinative marquée du chiffre 8 est un leucocyte presque parfait; elle manque encore de protoplasme basophile qui lui sera fourni par de nouveaux bacilles qu'elle agglomérera comme cela se produit pour la masse n° 5.

Les masses germinatives des cultures bactériennes ne diffèrent pas des leucocytes. Les leucocytes normaux de l'organisme animal[1] *naissent par le même procédé de formation que ceux des cultures in vitro et proviennent, comme eux, des éléments segmentaires et sporifères d'une moisissure, la moisissure spécifique constituant l'organisme.*

Les leucocytes des animaux émettent, comme les masses germinatives des cultures bactériennes ou des moisissures, des filaments mycéliens qu'on a appelés des *prolongements protoplasmiques*. Ces prolongements portent souvent, latéralement, des spores courtement pédiculées ou une spore terminale. Souvent ils portent sur leur trajet des dilatations mycéliennes. On trouvera, en plusieurs points de cet ouvrage, des précisions à ce sujet.

A mesure que la culture évolue, elle s'enrichit en éléments.

Souvent, au bout d'un certain temps, quelquefois dès le début de la culture, la segmentation ne se limite pas au mycélium pour former des bacilles; les bacilles se segmentent à leur tour jusqu'à former, soit des éléments courts dont la longueur ne dépasse pas deux fois le diamètre, soit des éléments ronds, des cocci.

Dans la progression de la culture, les masses germinatives arrivent souvent à émettre, à la fois, des filaments mycéliens cloisonnés et d'autres non cloisonnés, semblables à ceux de la forme mycélienne aérienne de l'hyphomycète. Les articles des filaments cloisonnés sont souvent si légèrement réunis entre eux, qu'ils sont disloqués et séparés en éléments distincts par la moindre manipulation. Par suite de ce fait, on trouve dans la culture deux espèces de bacilles de formes différentes.

1. La plupart des leucocytes, mais pas tous. D'autres ont une autre origine, mais sont également des éléments de moisissure.

On peut, pour la même raison, trouver trois ou quatre formes bacillaires différentes dans une culture pure d'une seule espèce; cet assemblage de formes disparates, qui se rencontre souvent dans les infections, dans certains abcès, etc., a été appelé « association microbienne »; il n'y a en général, dans cette association, qu'une seule et même espèce pathogène.

Très souvent, à partir du quatrième jour ou seulement au huitième ou quinzième jour, suivant les espèces, les masses germinatives n'émettent pas seulement des filaments mycéliens, elles émettent également des hyphes sporifères portant les spores rondes ou ovales; on peut constater ce fait, par exemple, par l'examen du dépôt existant au fond d'un tube de culture anaérobie de tétanos.

La figure 2, planche 2, représente les éléments, déposés dans une culture de tétanos âgée d'un mois, que le Professeur Legroux, de l'Institut Pasteur, m'avait donnée. On y voit :

1° Des masses germinatives émettant des filaments mycéliens.

2° Des filaments mycéliens de types différents.

3° Des éléments de segmentation (bacilles) de types différents, autres que les bacilles en épingles.

4° Des filaments mycéliens portant de fines branches latérales terminées par une spore ronde. Ces branches munies de leurs spores, détachées du filament mycélien qui les a formées, sont les bacilles en épingles considérés comme l'agent du tétanos. Ils ne sont en réalité qu'un élément de la segmentation de la moisissure tétanisante ; la spore terminale, considérée *comme la spore du bacille*, n'est que l'un des éléments multiplicateurs de la moisissure.

La planche 3 montre des éléments de l'évolution d'une culture de tuberculose en bouillon, soit après sept jours, soit dans le voile léger qu'elle a formé au 28e jour, et, par comparaison, les éléments de la même culture développés sur gélose au bout de sept jours. Il s'agit d'une culture obtenue par ensemencement en bouillon d'une parcelle d'un crachat de tuberculeux recueilli de manière à éviter autant que possible les souillures à l'émission. La culture, une fois développée, a été reportée sur gélose. Dans la figure 1 de cette planche, on voit des masses germinatives (identiques à des leucocytes mononucléaires) émettant leurs filaments mycéliens basophiles, des filaments mycéliens hyalins [1] et de fins éléments de

1. Un filament mycélien basophile devient filament hyalin et peu colorable en écoulant, par son extrémité ou ses branches latérales, tout son protoplasme basophile sous forme de fines gouttelettes (spores, zymospores).

segmentation à peine colorables qu'on distingue surtout par les granulations basophiles qu'ils contiennent (bacilles de Koch).

Cette culture forma lentement un voile en surface. Ce voile, très fragile, était en voie de passage à l'état mycélien stable. Placé sur lame, il se désorganisait presque totalement. La figure 2 en montre les éléments : une portion de mycélium cloisonné en voie de ramification, et des éléments épars provenant de ce mycélium.

La figure 3 (culture sur gélose) montre au 7e jour, outre des éléments épars identiques à ceux de la culture en bouillon (Fig. 1), un groupe de masses germinatives agglomérées émettant chacune (comme dans la figure 1) un filament mycélien qui, ici, est terminé par une hyphe sporifère.

Enfin la planche 239 montre de façon parfaite, presque schématique, dans les figures 1, 2, 3, le cycle d'évolution des éléments dans une culture bactérienne de charbon.

. . . . . .

Résumant ces faits nous voyons que, dans leur évolution en milieux liquides, les cultures bactériennes passent par quatre stades successifs : agglomération, formation de masses germinatives par fusion, émission de filaments mycéliens et segmentation de ceux-ci en éléments bactériens. Ces quatre stades se renouvellent en cycles successifs.

La forme des éléments bactériens varie avec l'âge de la culture. D'abord composée uniquement d'éléments de formes caractéristiques dans les douze ou vingt-quatre premières heures, la culture peut contenir ultérieurement plusieurs autres formes bacillaires, des hyphes sporifères ou, après segmentation des bacilles, ne plus contenir que des cocci. En général, plus elle vieillit, plus elle contient de masses agglomérées (certaines d'entre elles fusionnées) de toutes sortes et de tailles très différentes. Ce sont ces derniers éléments qu'on a appelé formes d'involution et qui sont, en réalité, des formes d'évolution normales.

Si la végétation de la culture s'arrête et si les masses germinatives ne prennent pas un développement qui permette le passage à la forme mycélienne parfaite et permanente, c'est parce que la culture est faite dans un milieu trop humide, à température trop élevée, ou qu'elle manque d'oxygène.

Cependant, il arrive que certaines masses germinatives y parviennent et forment de grosses colonies mycéliennes immergées, qui, lentement, finissent par envahir tout le liquide, puis, par la suite, à former un voile à la surface avec émission de filaments aériens.

Les masses germinatives peuvent former d'emblée, et à la surface seulement du liquide, un lascis mycélien constituant un voile non villeux. Ce voile peut rester en cet état ou passer à la forme d'hyphomycète aérien.

Les deux conditions qui permettent de faire passer une culture bactérienne en milieu liquide à sa forme d'hyphomycète aérien sont :

1° La culture à la température ambiante; une température de 30° est généralement trop élevée. La température la plus favorable est comprise entre 15 et 25°.

2° La végétation des masses germinatives à la surface du liquide, c'est-à-dire au contact de l'oxygène.

IV. Evolution des cultures bactériennes sur milieux solides.

Dans l'étude des cultures sur milieux solides, gélose, gélatine, carotte, pomme de terre... etc., on constate des phénomènes d'évolution identiques à ceux que je viens de décrire.

La culture montre, dès le début, le passage des éléments par les stades d'agglomération, fusion, germination des masses d'agglomération, puis segmentation du mycélium formé.

Comme dans les cultures en bouillon, on observe :

1° La diversité des formes bactériennes pour une même espèce.

2° L'identité des masses germinatives avec les leucocytes.

3° La formation d'hyphes sporifères.

Dans ces cultures, les filaments mycéliens émis par les masses germinatives ont plus de consistance et peuvent être plus facilement étudiés.

Les planches 2 et 4 contiennent des dessins divers d'éléments constituant des cultures sur milieux solides.

La planche 2 montre :

Figure 1, les éléments d'une culture de syphilis sur gélose au onzième jour; on y voit la multiplicité des formes bacillaires, des masses germinatives de formes diverses et des hyphes sporifères.

Figure 3, deux rameaux mycéliens ramifiés et deux hyphes sporifères dans une culture de gonocoque au vingt-cinquième jour sur gélose.

Figure 4, des masses germinatives diverses et un long filament mycélien ramifié dans une culture de bacille diphtérique de quarante jours. Deux de ces masses déchirées (à gauche de la figure), et dont le contenu s'échappe, montrent qu'elles ont été formées par condensation de ma-

tière hyaline ayant agglutiné des zymospores. Cette observation a été faite sur la culture même qui m'avait été remise. Ultérieurement, je constatai qu'à la surface de cette culture végétait le mycélium de la moisissure diphtérique et que celui-ci portait des fructifications caractéristiques de citromyces qu'on peut observer directement dans la fausse membrane diphtérique dissociée sur une lame et colorée au dahlia.

La planche 4 montre :

1° La formation des masses germinatives dans une culture de bacille d'Eberth sur gélose (Fig. 1). La culture est faite sur une mince couche de gélose déposée sur une lame de verre et conservée en chambre humide de 30°; la lame peut être examinée directement après coloration faible au dahlia. On voit, à droite de la figure, un groupe de masses germinatives et leurs premières ramifications; à gauche, une masse germinative grossie.

2° L'émission du mycélium par les masses germinatives (Fig. 2). Cette figure montre deux grosses masses germinatives accolées émettant de multiples filaments mycéliens ramifiés. Il s'agit ici d'une culture en bouillon de la moisissure organique du cobaye (culture de pulpe hépatique) reportée sur gélose.

3° Les étapes de l'évolution d'une culture de tétanos sur gélatine dans les trente-neuf premières heures (Fig. 3).

Au bout de quinze heures, il s'est déjà formé des masses germinatives fortement basophiles de la taille d'un globule blanc, même plus grosses, par fusion d'éléments hyalins et d'éléments basophiles de tailles variables (0 μ 5 à 1 μ 5) nombreux dans la culture. Il existe en outre des masses de protoplasme hyalin irrégulières, peu colorables, ayant agglutiné des zymospores basophiles visibles dans les masses, et qui paraissent en voie de condensation.

Au bout de 23 heures, on constate que ces masses hyalines irrégulières émettent de longs filaments flexueux très fins qui se segmentent en très fins bacilles hyalins, peu colorables, et visibles surtout par les granulations plus colorables qu'ils contiennent; ces bacilles ont un aspect identique à celui du bacille de Koch.

Après trente-neuf heures, il existe de grosses masses germinatives de formes diverses émettant des filaments mycéliens ramifiés. L'observation de ces divers éléments est difficile par culture sur gélatine parce qu'il faut faire fondre celle-ci et la dissoudre dans l'eau avant de colorer et que, dans cette manipulation, les éléments de la culture se disloquent.

Fréquemment les cultures bactériennes sur gélose, carotte ou pomme de terre, passent à l'état de moisissure aérienne (hyphomycète) poilue. Cette transformation, que tous les bactériologistes ont dû voir, a été considérée par eux comme due à une souillure; elle est normale, et la moisissure est bien une forme évolutive de la culture bactérienne [1]. Elle se produit le plus facilement au sommet des tubes de culture, au point où la gélose, ayant la moindre épaisseur, se dessèche le plus facilement, et c'est souvent quand cette dessication atteint un certain degré que la transformation s'opère. Après avoir observé ce fait, je l'ai utilisé systématiquement pour obtenir la transformation des cultures bactériennes en hyphomycètes.

V. Evolution des cultures bactériennes dans l'organisme animal.

Transportée dans l'organisme animal, la culture bactérienne d'un agent pathogène évolue comme dans un milieu de culture in vitro. Etudier cette évolution dans l'un ou l'autre des deux milieux consiste à observer la formation des masses germinatives, leur germination et la segmentation du mycélium.

Cette étude simultanée de la culture d'un agent pathogène dans l'organisme animal et dans un milieu artificiel in vitro est fort intéressante parce que la culture in vitro permet un contrôle des formes observées dans l'organisme animal. Citons un premier exemple :

On fait une culture de tétanos sur gélatine comme il a été indiqué précédemment. Les éléments développés dans une telle culture ont déjà été décrits antérieurement (Pl. 4, fig. 3).

D'autre part, deux ou trois gouttes d'une culture tétanique sont introduites dans la plèvre du rat. L'animal meurt du tétanos en vingt-six heures. On retire une goutte de liquide pleural (qui ne contient pas de globules sanguins), on l'étale sur une lame et on colore au dahlia. Les éléments qu'il contient sont représentés dans la planche V. On y voit des masses germinatives (leucocytes) en voie de formation (1,2, 5, 6, 7, 8, pl. 5), des masses germinatives ayant déjà émis un ou plusieurs tubes mycéliens (9, 10, 11, 12, 13), des masses germinatives dont le filament mycélien est un hyphe sporifère (4), enfin des masses germinatives (3)

1. Qui n'est cependant pas bactérienne pure, car on y trouve le plus souvent des éléments mycéliens en évolution et très développés portant des fructifications des hyphomycètes.

(sclérote) émettant un réseau mycélien très développé. Ici, les masses germinatives se forment par réunion de quelques granulations basophiles autour desquelles se condense une masse de matière hyaline. Les grosses granulations basophiles, qui constitueront la masse germinative par leur agglomération, ont probablement plusieurs origines. Les plus grosses proviennent des hyphes sporifères (4). On retrouve ces mêmes granulations de même taille dans la culture sur gélatine. Certaines masses (5, 6, 7, 8) se forment par agglomération progressive; elles prennent l'aspect de leucocytes mononucléaires et polynucléaires. C'est l'apport de granulations basophiles à ces masses qui en constitue le noyau : on voit en effet nettement que ces granulations, d'abord simplement accolées aux masses, pénètrent à leur intérieur et s'y fusionnent. Ceci montre que les leucocytes polynucléaires et mononucléaires ne sont que les étapes successives de la formation des masses germinatives. En effet, les leucocytes normaux de l'organisme animal sont, comme ceux dont il est question ici, des masses germinatives de moisissures.

D'autres masses (1,2) paraissent acquérir d'emblée leur grosseur définitive par agglomération de spores basophiles identiques à celles des hyphes sporifères, autour d'une petite masse déjà fusionnée qui en constitue le noyau central (1). Des masses de ce genre se remarquent dans une culture de tétanos sur gélatine dès la quinzième heure.

Ces diverses masses germinatives émettent des filaments mycéliens. La planche 5 représente l'une de ces masses (3), analogue aux masses 1, 2 et les filaments fortement ramifiés qu'elle émet. D'autres masses germées, 9, 10, 12, 13, contiennent encore un noyau et des granulations comme les masses 5, 6, 7; si elles ne sont plus aussi vivement colorables par le dahlia, c'est parce que leur protoplasme basophile en est en partie sorti sous forme de filaments mycéliens et surtout sous forme de spores basophiles détachées du mycélium.

On pourrait alléguer que, dans cette expérience, les masses germinatives 5, 6, 7, 8 n'appartiennent pas sûrement au tétanos et proviennent de l'organisme du rat.

La comparaison de masses germinatives dans une culture sur gélatine et même en bouillon permet de répondre à cette objection.

Un autre exemple va nous fournir des démonstrations encore plus nettes sur le mode de formation des masses germinatives des moisissures et sur l'origine des leucocytes de l'organisme animal.

J'ai recueilli sur du café noir non sucré, abandonné dans un flacon,

une moisissure qui y avait poussé spontanément. Ce café répandait une odeur infecte; repiquée plusieurs fois, cette moisissure a été déterminée comme étant une culture pure d'un *Penicilium* [1]; il provoque une fermentation infecte dans les bouillons de culture sur lesquels il se développe en voile d'hyphomycète. Le bouillon laisse déposer, au fond du vase, des éléments bactériens. Ces éléments, reportés en bouillon, s'y développent exclusivement en culture bactérienne, et lui donnent la même odeur infecte.

Examinant cette culture, *qui est la forme bactérienne d'un hyphomycète parfait, un Penicilium*, on la voit constituée par cinq ou six formes diverses de bacilles, par plusieurs espèces de spores, par des zymospores et enfin par des masses germinatives.

Si l'on examine une culture de vingt-quatre heures on la trouve constituée par une seule forme bacillaire : bacilles de longueurs diverses se segmentant; on y trouve, en plus, des masses germinatives en formation. J'ai photographié une de ces masses germinatives, bien nette, isolée, entourée de bacilles (Fig. 2, pl. 6. Gross. = 2.200 par agrandissement : 1.100 × 2). Cette masse est constituée par des granulations hyalines (spores) et par des granulations basophiles (microcoques formés par segmentation des bacilles). C'est un leucocyte typique en voie de formation. En plus, on remarque que deux bacilles entiers se sont agglomérés à la masse; ils contribueront à en former le noyau.

Ce phénomène d'agglomération et fusion des bacilles était déjà visible dans la planche 1 (Fig. 2, élément n° 5), photographie d'une autre culture bactérienne d'hyphomycète.

C'est là le phénomène de la phagocytose qui se produit aussi bien dans une culture in vitro que dans l'organisme animal.

D'autre part, j'ai injecté dans le liquide céphalo-rachidien d'un chien une goutte de la culture bactérienne. Si l'on examine ce liquide céphalo-rachidien au bout de vingt-quatre heures, on le trouve louche et contenant une quantité énorme de leucocytes. Les figures 1 et 2, planche 7, sont les photographies d'une préparation de ce liquide, colorée au dahlia. La figure 1, planche 6, est une photographie agrandie (Gr. 2.200) de la figure 1, planche 7.

1. Selon la règle que j'ai observée ici, je ne donnerai pas de désignation spécifique de ce *Penicilium*, parce qu'il est établi, en une autre place, que les types divers de Penicilium ne sont pas des espèces et que dix ou vingt types, paraissant exactement semblables qu'on désignera par exemple *Penicilium candidum*, peuvent appartenir à dix ou vingt espèces différentes.

On y voit tous les états du développement d'un leucocyte depuis le début de l'agglomération jusqu'à l'état final de masse germinative, état qui est celui du leucocyte dont le noyau, coloré en bleu intense par le dahlia, occupe toute la masse. En examinant en détail un leucocyte à la loupe, on le trouve constitué exactement comme le leucocyte précédent de la culture in vitro. On y voit, comme dans celui-ci, l'apport du même bacille inoculé pour en constituer le noyau.

Cet apport de bacilles est une preuve que le leucocyte appartient bien à l'espèce pathogène injectée, l'agglomération n'ayant lieu qu'entre les éléments d'une même espèce. Cette conclusion est demontrée exacte par la spécificité de l'action agglutinante.

La présence des leucocytes, ou masses germinatives, est constante dans les cultures bactériennes et aussi dans les cultures d'hyphomycètes. Les masses germinatives n'ont pas toujours l'origine et le mode de formation qui vient d'être décrit. Je cite un exemple :

J'ai injecté dans le liquide céphalo-rachidien d'un chien des spores d'une moisissure poussée spontanément sur du pain et qui présentait les caractères morphologiques d'un *Mucor racemosus*. Après vingt-quatre heures, le liquide contenait un nombre considérable de corps sphériques de 4 à 6 μ que je pris pour des lymphocytes et de grosses masses germinatives de 9 à 14 μ. En examinant des préparations obtenues par dessiccation rapide du liquide céphalo-rachidien et coloration au dahlia, je vis que les lymphocytes libres dans le liquide étaient des boules détachées de l'extrémité de filaments mycéliens naissant sur les masses germinatives de 9 à 14 μ (Fig. 1, 2, 3, pl. 8). Ces dernières émettent en plus de fins filaments très ramifiés portant une multitude de petits appendices, droits ou spiralés, portant à leur extrémité de très fines spores.

Ces faits démontrent que, dans un organisme infecté, on rencontre dans le sang et dans les autres liquides organiques des lymphocytes ou leucocytes de plusieurs provenances :

1° Ceux de l'organisme normal.

2° Ceux de l'infection actuelle.

3° Peut-être ceux d'infections antérieures persistantes et devenues chroniques.

La nature des leucocytes, établie ainsi par l'observation du développement des cultures bactériennes in vitro et dans l'organisme animal, fut ultérieurement corroborée par la démonstration de la nature et de l'origine des tissus animaux et végétaux.

Je développerai plus amplement ce sujet à une autre place, en exposant de nouvelles observations qui apportent d'autres éléments d'appréciation.

. . . . . .

Récapitulons les faits établis jusqu'ici par les observations qui précèdent et tirons-en les conclusions qu'ils entraînent :

1° Les bactéries n'ont pas d'individualité et ne se reproduisent pas individuellement par spores ou scissiparité. Elles sont les éléments de la segmentation du mycélium des moisissures ou ses fructifications (spores).

2° Les moisissures sont les agents pathogènes des maladies infectieuses.

3° Dans toute culture bactérienne il y a formation d'une quantité considérable de zymospores, granulations très petites (0 μ 2 à 0 μ 5) animées du mouvement brownien et possédant le pouvoir fermentatif; en raison de ce mouvement elles traversent les filtres en porcelaine. Elles constituent les virus filtrants. Ceux-ci n'existent pas en réalité, les zymospores ne constituant que le plus petit des éléments des moisissures pathogènes, les plus gros qui les accompagnent toujours ayant échappé à l'attention des observateurs.

4° Dans leur développement en culture immergée dans un liquide nutritif, les moisissures donnent naissance à une culture bactérienne; leurs éléments évoluent en passant par quatre stades successifs : agglomération des éléments isolés, fusion de ces éléments pour former des masses germinatives, germination et formation de filaments mycéliens, segmentation du mycélium en éléments bactériens et formation directe de spores externes sur le mycélium.

5° La formation des masses germinatives est déterminée par la coagulation d'une substance hyaline qui se dépose sur les éléments isolés et provoque leur agglutination et agglomération. Cette substance forme également, par condensation, des masses protoplasmiques auxquelles viennent se joindre des éléments isolés hyalins et basophiles.

6° Les leucocytes sont des formations du développement des moisissures. Ils existent aussi bien dans une culture de moisissure in vitro que dans l'organisme animal.

7° Dans un organisme infecté, une partie des lymphocytes ou des leucocytes est constituée par des masses germinatives de la moisissure infectante qui ne doivent pas être confondues avec les leucocytes normaux de l'organisme.

8° *La phagocytose n'est pas un phénomène de défense de l'organisme ;*

c'est un phénomène normal du développement de toute moisissure : l'agglomération des éléments bactériens aux masses germinatives, en vue de leur formation.

9° La disparition des bactéries des humeurs d'un organisme infecté ne signifie pas qu'elles ont été détruites par une lysine ; elle signifie seulement qu'elles ont évolué et changé de forme en passant à l'état de masses germinatives. Cette disparition ne signifie donc pas que la maladie est guérie ; elle signifie seulement qu'elle passe à une autre phase (phase chronique) et que la phase aiguë ou bactérienne est terminée.

10° La nature et l'origine des leucocytes, la non existence de la phagocytose comme procédé de défense, la disparition des bactéries par le seul fait de l'évolution naturelle des moisissures pathogènes constituent la démonstration :

A. De l'inexistence des lysines et des opsonines, anticorps immunisants qui seraient créés par réaction de défense de l'organisme.

B. De l'absence de signification de l'indice leucocytaire tel qu'il est établi jusqu'ici. Il ne pourrait avoir de signification que s'il était établi, dans la numération, une distinction entre les leucocytes normaux de l'organisme et ceux de l'agent pathogène.

Ayant déterminé que les bactéries ne sont que les produits de la segmentation du mycélium des moisissures, celle-ci étant un de leurs moyens de multiplication, nous étudierons maintenant :

1° Les moyens de faire revenir in vitro une culture bactérienne à la moisissure aérienne dont elle provient.

2° La destinée des leucocytes ou masses germinatives des moisissures pathogènes dans l'organisme animal, après la disparition, au moins apparente, des éléments bactériens pathogènes dans les humeurs.

VI. Retour des cultures bactériennes aux moisissures aériennes dont elles proviennent.

Le fait que les bactéries n'ont pas d'individualité et qu'elles ne sont que des éléments de segmentation ou des spores des moisissures, impliquait qu'on devait pouvoir faire revenir, à la forme d'hyphomycète qui leur a donné naissance, toutes les cultures bactériennes pathogènes que l'on conserve et reproduit actuellement dans les laboratoires de bactériologie.

Les cultures bactériennes se conservent et se perpétuent sous la même forme parce qu'on les cultive à 38° et en milieux liquides ou sur des milieux solides dont la constitution n'est pas favorable au développement mycélien.

Cependant il n'est pas rare que ces cultures, notamment quand elles sont vieilles, se transforment en la moisissure aérienne originelle; dans ce cas, les bactériologistes considèrent que la moisissure apparue est une souillure.

Au début, je réussis, mais difficilement, à obtenir la transformation d'un certain nombre de cultures bactériennes sur des milieux divers, gélose, carotte, pomme de terre, viande, caséine coagulée, etc.

Des observations variées me montrèrent que les conditions les plus favorables à la transformation des cultures bactériennes en moisissures aériennes sont :

1° La culture à une température de 15 à 25° (optimum 20 à 25°).

2° La culture sur un milieu solide pas trop humide.

3° Un milieu de culture riche en sucre et en matières albuminoïdes.

Les milieux qui ont donné les meilleurs résultats sont la gélose, la caséine coagulée, la viande de bœuf cuite, le jaune d'œuf cuit. Dans des cas où ces milieux n'ont pas donné satisfaction, j'ai obtenu un résultat positif en déposant la culture bactérienne sur un morceau de terre réfractaire épais imbibé par du bouillon déposé en faible épaisseur au fond d'un flacon stérile.

La transformation s'opère quelquefois en une semaine, d'autrefois en deux, trois ou quatre semaines, quelquefois au bout de plusieurs mois seulement.

Pour l'obtenir plus facilement, il faut ensemencer le dépôt qui existe au fond des cultures en bouillon, ou mieux la culture bactérienne sur gélose.

Il convient d'étaler la culture en mince couche en certains endroits et, en d'autres, de la disposer en petits tas.

Par ces moyens, j'ai réussi à transformer la plupart des cultures bactériennes pathogènes en une ou plusieurs formes gonidiennes de la moisissure dont elles proviennent.

La première transformation que j'obtins fut celle du bacille d'Eberth. Je ne pus pas douter de l'exactitude du résultat puisque, après plusieurs repiquages de la moisissure, on trouvait toujours le bacille d'Eberth au

milieu des filaments mycéliens et à la surface du milieu de culture. J'obtins ensuite la transformation des cultures de coli, de charbon, de choléra, de tétanos, de bacille de Koch, de bacille diphtérique, de staphylocoques, de streptocoques, etc.

Les essais de transformation, si démonstratifs au début, furent arrêtés par une difficulté qui parut d'abord insurmontable. Dans la transformation d'une culture de charbon, j'obtins deux moisissures, un *Penicilium* et un *Aspergillus*. Par transformation de deux cultures de tuberculose, j'obtins, de l'une un *Penicilium* et un *Sporothricum*, de l'autre un *Penicilium* et un *Aspergillus*.

Je devais conclure de ces faits, en appliquant les connaissances mycologiques actuelles, que les moisissures obtenues étaient des espèces différentes provenant d'éléments étrangers au germe pathogène et, soit contenus dans les cultures originales, soit apportés par mes manipulations.

De nouveaux essais, pratiqués en évitant soigneusement toute cause de souillure et avec de nouvelles cultures, dont la pureté me fut garantie, donnèrent les mêmes résultats.

Ces résultats étant inexplicables et paraissant incohérents, je cherchai à obtenir la transformation des cultures par un autre procédé. La méthode précédente est d'ailleurs fort longue et il était désirable d'en obtenir une plus rapide.

J'avais remarqué que, d'une part, la transformation est d'autant plus facile que la culture ensemencée est plus riche en masses germinatives ou qu'elle les forme plus facilement, et que, d'autre part, les moisissures injectées dans l'organisme animal forment rapidement un nombre considérable de ces grosses masses.

Ces faits me portèrent à essayer d'injecter les cultures bactériennes aux animaux, de réduire en pulpe leurs organes, ganglions hypertrophiés, foie, rate, poumons, et de cultiver cette pulpe sur gélose sucrée. Le résultat de cet essai fut concluant car, *toujours*, la moisissure pathogène apparaît du troisième au cinquième jour sur les organes ainsi cultivés.

La confrontation des formes d'hyphomycètes ainsi obtenues, avec celles que la transformation directe des cultures bactériennes avait déjà données, ne laissa aucun doute sur l'exactitude du procédé.

Cependant cette méthode présentait une grave cause d'erreur. En effet, à côté des moisissures pathogènes, j'obtenais des moisissures qui n'avaient rien de commun avec elles; il paraissait en exister plusieurs, car je les obtenais sous des types variés : *Penicilium*, *Aspergillus*, *Steryg-*

matocystis, *Monilia*, etc. Ce fait m'apparut comme une preuve, soit de souillures existant dans les cultures bactériennes que je tenais de l'Institut Pasteur et de la Faculté de Médecine, et déjà soupçonnées dans le procédé de transformation directe, soit de l'existence normale de moisissures parasites chez les animaux.

Je fis en conséquence des cultures sur gélose de la pulpe des organes de cobayes et de lapins normaux; il s'y développa en effet des moisissures et, fait étonnant, je constatai que ces moisissures *étaient toujours les mêmes pour le cobaye, différentes chez le lapin, mais toujours semblables chez lui;* je trouvai le même résultat pour le rat et la souris. Ce fait prouvait donc qu'une partie des moisissures étrangères à la culture injectée provenait de l'organisme des animaux.

Je pus éviter cette seconde cause d'erreur en faisant simultanément les inoculations au cobaye et au lapin, dont les moisissures normales sont différentes et en éliminant celles-ci, par un contrôle soigneux, des moisissures obtenues des organes des animaux inoculés.

Il est donc nécessaire, pour ce contrôle, d'avoir isolé et étudié les espèces de moisissures qui se développent habituellement dans les cultures de la pulpe des organes du cobaye et du lapin.

J'observai ultérieurement, et cela par l'expérience d'une grande quantité de cultures, que les moisissures qui se développent du troisième au sixième jour sur la pulpe des organes appartiennent presque toujours à l'agent pathogène inoculé et que la confusion avec les moisissures normales du cobaye et du lapin peut rarement avoir lieu. C'est surtout d'après le sixième ou septième jour que ces dernières moisissures se développent. Ultérieurement, l'explication de leur origine et de leur nature fut donnée par la démonstration de la nature des éléments constituants de l'organisme animal.

A ce moment, la sûreté du procédé fut encore accrue par ces connaissances; avec l'expérience, il devint rigoureusement sûr.

Dès que je fus assuré de la sûreté du procédé de transformation rapide des cultures bactériennes par passage chez le cobaye, je contrôlai les résultats de mes transformations directes sur milieux solides et les trouvai exacts. Mais, comme avec l'emploi du procédé de transformation directe, j'observai que plusieurs types de moisissures végétaient à côté de la moisissure pathogène, qui était sûrement la forme réelle puisqu'elle était semblable à la forme de transformation directe.

Pour la tuberculose et le charbon, je retrouvai exactement les mêmes

moisissures déjà obtenues par transformation directe. Il y avait donc là un fait certain, non accidentel, qu'il fallait expliquer.

Je recherchai s'il existait une relation entre ces divers types obtenus avec une même moisissure pathogène. J'inoculai séparément à plusieurs cobayes les différents types de moisissures obtenues, et je comparai entre elles les diverses formes qui végétèrent sur les cultures de la pulpe de leurs organes. Le résultat fut rigoureusement démonstratif.

En inoculant au cobaye la forme *Aspergillus pure* du charbon, j'obtins la forme *Penicilium* déjà obtenue directement. En inoculant les formes *Sporothricum* et *Aspergillus* du bacille de Kock, j'obtins la même forme *Penicilium* déjà obtenue directement aussi. La répétition de ces essais sur d'autres moisissures confirma rigoureusement ces résultats dont la signification était :

1° Qu'une même espèce de moisissure se présente sous de nombreux types gonidiens différents, *Penicilium*, *Aspergillus*, *Sporothricum*, *Mucor*, etc.

2° Que ces types gonidiens ne sont pas des genres comme on les a considérés jusqu'ici, mais seulement des formes fructifères ou végétatives qui peuvent toutes appartenir à chaque moisissure.

Ces faits furent l'origine des recherches exposées au chapitre « Multiplicité des formes gonidiennes d'une même espèce » ; j'indique ici, pour qu'il ne reste pas le moindre doute, que l'obtention des preuves de cette multiplicité furent si complètes, que j'observai *la naissance directe des filaments mycéliens fructifères de la forme Penicilium sur les filaments mycéliens de la forme Mucor.*

De ces démonstrations, nous devons retenir :

1° Que la transformation d'une culture bactérienne en hyphomycète donne la preuve décisive de l'origine des éléments bactériens et de la nature des agents pathogènes des maladies contagieuses : ce sont des moisissures.

2° Que les tissus et organes des animaux contiennent toujours, normalement, des éléments de moisissures.

La connaissance des moyens de culture des agents pathogènes, soit sous la forme bactérienne, soit sous la forme de moisissure, et surtout la connaissance du procédé de culture par passage dans l'organisme du cobaye, me permit d'isoler les agents pathogènes de la plupart des maladies à germe inconnu : rougeole, scarlatine, varicelle, vaccine, variole, ty-

phus exanthématique, fièvre aphteuse, encéphalite léthargique, rage, etc.

Je pus également acquérir des connaissances nouvelles sur les agents pathogènes d'autres maladies, telles que la syphilis, la maladie du sommeil, le paludisme.

L'isolement et la culture de la moisissure syphilitique, que je fis à ce moment, montra que le *Treponema pallidum* n'est pas un protozoaire, mais un simple filament spiralé naissant sur le mycélium de la moisissure; un grand nombre de moisissures des types *Mucor*, *Aspergillus*, *Sporothricum*, *Monostérygmate*, portent sur leurs filaments mycéliens une multitude de ces petits filaments spiralés qui, détachés, constituent les éléments qu'on a appelés spirilles ou spirochètes.

L'isolement et l'étude de la moisissure qui est l'agent du paludisme montra que l'hématozoaire de Laveran est une spore ou une masse germinative en évolution de cette moisissure. Cet agent n'a donc rien de commun avec un hématozoaire.

L'isolement de la moisissure qui est l'agent pathogène de la maladie du sommeil montra que les trypanosomes ne sont pas des hématozoaires, mais des formations mycéliennes de la moisissure pathogène.

CHAPITRE II

ÉVOLUTION DES MOISISSURES PARASITES DANS L'ORGANISME ANIMAL A L'ÉTAT MYCÉLIEN

Nous étudierons successivement dans ce chapitre :

1° La destinée des leucocytes hétérogènes dans l'organisme animal et l'établissement de la végétation mycélienne.

2° Les formes que prennent, dans l'organisme animal, les moisissures qui y végètent à l'état mycélien.

I. Destinée des leucocytes hétérogènes ou masses germinatives des moisissures pathogènes dans l'organisme animal après la disparition, au moins apparente, des éléments bactériens pathogènes. — Etablissement de la végétation mycélienne, stable ou permanente, des agents pathogènes dans l'organisme.

Nous venons de voir qu'une culture bactérienne ou une moisissure pathogène, introduite dans l'organisme, y forme :

1° Des éléments bactériens, bacilles ou microcoques.

2° Des spores.

3° Des zymospores, agents de la fermentation bactérienne.

4° Des masses germinatives.

5° Une substance probablement dissoute, coagulable ou précipitable, la matière hyaline, agent de l'agglomération ou agglutination.

Il vient d'être démontré que les masses germinatives de l'agent infectant sont des leucocytes. Il est probable que l'augmentation du

nombre des leucocytes du sang ou des humeurs, constatée dans les infections, est due uniquement aux leucocytes hétérogènes formés par l'agent infectant.

La preuve de l'existence de ces masses germinatives dans le sang des individus infectés est facile à constater; le sang des malades atteints de rougeole, scarlatine, paludisme, etc., en contient un grand nombre à côté des autres éléments de l'agent infectant : éléments bactériens, spores, mycélium; il contient même les fructifications normales de la moisissure infectante. Les preuves de la formation de ces masses germinatives dans l'organisme ont été données antérieurement.

La disparition des bactéries pathogènes du sang d'un malade correspond, non à leur destruction, mais à leur passage à l'état de masses germinatives.

Nous examinerons maintenant quelle est la destinée des éléments de la culture dans l'organisme.

Il a été montré que la phagocytose n'est pas un phénomène de défense; c'est un phénomène normal de l'évolution des moisissures; les bactéries s'agglomèrent pour former des masses germinatives qui sont des leucocytes.

Si les bactéries disparaissent du sang d'un malade guéri, cela ne signifie donc pas qu'elles ont été détruites; cela signifie seulement qu'elles ont changé de forme comme dans un bouillon de culture ancien. Dans un bouillon de culture, on retrouve facilement ces éléments de transformation; dans le sang, on ne les a pas vus parce que les leucocytes hétérogènes, formés par l'agent infectant, ont été confondus avec des éléments normaux du sang qui ont une forme à peu près identique.

La disparition des bactéries du sang et leur transformation totale ou presque totale en masses germinatives est donc un phénomène d'évolution de l'agent infectant et non un phénomène de défense; il est provoqué par l'élaboration, dans l'organisme, de la matière hyaline de la moisissure infectante, substance qui confère au sérum le pouvoir agglutinant *spécifique*, c'est-à-dire limité à l'espèce bactérienne infectante.

Germination des masses d'agglomération ou leucocytes hétérogènes.

Les masses d'agglomération ou leucocytes hétérogènes, une fois formées, émettent des filaments mycéliens comme elles le font dans les cul-

tures sur milieux artificiels. Le fait a été démontré pour les cultures de tétanos, soit sur gélatine, soit dans l'organisme (plèvre du rat).

Le fait est d'une démonstration facile. Il suffit d'examiner le sang de malades atteints de scarlatine ou rougeole pour y trouver des masses germinatives émettant des filaments mycéliens. Dans la scarlatine elles émettent des filaments très fins, de très grande longueur, enchevêtrés en pelotons. Pour les voir, il faut les chercher dans le sang rendu incoagulable par du citrate de soude, ou dans le caillot qui les englobe.

La planche 9 montre une énorme masse germinative [1] du sang (obtenue par piqûre de l'oreille) d'un cobaye inoculé avec *Trypanosoma gambiense*, mis à ma disposition par le Professeur A. Petit, de l'Institut Pasteur, que je remercie des divers éléments d'étude qu'il a bien voulu me procurer.

Cette masse germinative émet un groupe de filaments mycéliens terminés à leur extrémité par des *Trypanosoma gambiense*. Ceux-ci ne sont donc pas des protozoaires, mais des dilatations détachées de l'extrémité des filaments mycéliens de la moisissure qui provoque la maladie du sommeil. La figure 2, planche 10, montre une autre masse germinative [1] contenue dans le sang d'un cobaye inoculé avec l'une des formes gonidiennes de la moisissure qui provoque la maladie. Cette masse émet des filaments mycéliens dont l'un, 3, est un *Trypanosoma gambiense*.

Dans la planche 10 on voit :

1° Une masse germinative en voie de germination dans une culture de charbon en bouillon (Fig. 1).

2° Des masses germinatives émettant leur mycélium dans le liquide céphalo-rachidien d'un cobaye inoculé avec l'une des formes gonidiennes de la moisissure tétanique (Fig. 3).

3° Des masses germinatives contenues dans les crachats des pneumoniques et les filaments mycéliens qu'elles émettent (Fig. 4). Ces filaments portent souvent à leur extrémité des dilatations qui, détachées, pourraient être prises pour des trypanosomes.

4° Des masses germinatives en végétation dans un cancer du sein. Souvent, dès leur émission, les filaments mycéliens portent des dilatations en fuseau (3, 4, fig. 5). L'une des masses (2, fig. 6) émet les fins filaments mycéliens ramifiés que l'on a appelés les pseudopodes des globules

1. La périphérie de la masse est masquée par des globules sanguins accolés. Les granulations noires éparses dans le champ sont des globules. Coloration par la méthode de Laveran mal réussie.

blancs. Ces filaments donnent naissance, généralement, à un grand nombre de zymospores portées sur un très court pédicule [1].

La formation du mycélium restant adhérent aux masses germinatives ou leucocytes hétérogènes, rend leur destinée ultérieure évidente. L'ensemble de la masse et de son mycélium, devenu trop volumineux, ne peut plus franchir les capillaires et est arrêté en quelque endroit dans les tissus où il continuera sa végétation et y déterminera les phénomènes pathologiques des maladies chroniques (maladies du foie, du rein, du poumon, des centres nerveux, etc.).

Les troubles éloignés et consécutifs à certaines maladies, diphtérie, méningite cérébro-spinale, fièvre typhoïde, scarlatine (troubles appelés séquelles de diverses maladies, etc.), ont été attribués à des toxines bactériennes altérant la matière cérébrale et d'autres tissus avec lesquels elles seraient combinées. Il a été démontré que ces toxines sont des éléments figurés d'un diamètre appréciable et non des éléments solubles capables de telles combinaisons chimiques. Ce fait seul rendrait improbable l'explication admise jusqu'ici. La persistance de l'agent pathogène dans les tissus, sous la forme mycélienne, donne l'explication directe des troubles observés. Toute moisissure hétérogène vit dans l'organisme animal aux dépens des éléments des tissus dans lesquels elle végète et qu'elle détruit, comme la carotte ou la pomme de terre sur laquelle on la cultive in vitro.

La reproduction de la moisissure pathogène, par culture de la pulpe des tissus de l'animal inoculé depuis plusieurs mois, démontre l'existence des moisissures pathogènes à l'état mycélien stable dans les tissus.

Si une autre démonstration était nécessaire on la trouverait dans la persistance de la moisissure paludique pendant un bon nombre d'années chez l'homme et par la persistance permanente de la moisissure syphilitique.

L'ensemble des faits établis jusqu'ici prouve :

1° Que les espèces bactériennes qu'on a considérées jusqu'ici comme

1. On ne perçoit pas cette origine sur la figure parce que, comme la figure 6, *c'est un dessin*, et que, croyant copier fidèlement l'image observée, je n'ai pas vu, au moment où je l'ai exécuté, la position des zymospores sur les filaments ; de tels faits m'ont montré que les dessins sont toujours inexacts et qu'il est rigoureusement indispensable de photographier les éléments observés. Les photographies, qui représentent l'exactitude rigoureuse, sont même plus favorables à l'étude que l'examen direct par l'œil.

les agents pathogènes des maladies ne sont que les produits de segmentation des moisissures pathogènes, véritables agents des maladies.

2° Que la période aiguë, bactérienne ou fermentative, des maladies, n'est que la première phase de l'action pathogène des moisissures hétérogènes.

3° Qu'après la terminaison de la phase aiguë des maladies, les moisissures pathogènes continuent à végéter dans les tissus sous la forme mycélienne, et sont la cause de la période chronique qui suit la phase aiguë (phase mycélienne).

La réapparition des éléments bactériens dans le sang d'un paludique, au moment d'un accès, montre que, dans certaines maladies, la phase mycélienne peut comporter des retours fréquents, même périodiques, à la phase fermentative.

Mycoses permanentes ou de longue durée.

Les moisissures pathogènes déterminent donc, après la terminaison de la période aiguë ou guérison apparente des maladies, des mycoses d'une certaine durée ou permanentes.

Quand ces constatations furent faites, je cherchai la trace de ces mycoses dans l'organisme, c'est-à-dire à déceler la végétation des moisissures qui les causent. Cette recherche démontra l'existence, dans tous les tissus ou organes des animaux, d'éléments végétatifs des moisissures; elle démontra en même temps que ces éléments, ainsi que leurs fructifications, prennent dans l'organisme des formes spéciales qui les rendent souvent difficilement reconnaissables.

Cette constatation nécessita une étude supplémentaire sur les formes végétatives et fructifères des moisissures in vitro en vue de leur identification avec celles que j'avais observées dans les tissus des animaux.

En possession de ce nouvel élément d'appréciation, je pus entreprendre une nouvelle étude en vue de déterminer, systématiquement, les éléments des moisissures parasites et leurs rapports avec les éléments constituants normaux dans chaque organe.

Dans les études qui suivront nous examinerons donc successivement :

1° Les formes végétatives et fructifères des moisissures dans l'organisme animal.

2° L'identification des formes végétatives observées dans l'organisme animal avec celles des moisissures cultivées in vitro.

3° L'étude des éléments constituants normaux des tissus et de leurs rapports avec les éléments des moisissures parasites.

II. Etude des formes végétatives et des fructifications des moisissures dans l'organisme animal.

La recherche de ces formes végétatives a été faite dans tous les tissus et organes des animaux : tissu conjonctif, foie, rate, poumon, centres nerveux, etc. Elle a été faite sur des préparations obtenues par raclage de la coupe de l'organe avec la lame d'un bistouri, dépôt d'un peu de la pulpe obtenue dans une goutte d'eau, mélange, puis étalement de celle-ci sur une lame de verre, dessication rapide par la chaleur, coloration au dahlia et lavage. Pour les éléments conjonctifs seulement, les préparations ont été faites par dissociation et étalement, à sec, sur une lame (tissu conjonctif, plexus choroïdes, etc.).

Quand cette recherche a été commencée, j'étais mal outillé et peu familiarisé avec la photographie microscopique des préparations. J'ai donc, au début, fixé mes observations sur des dessins. J'ai pu, cependant, obtenir assez rapidement les photographies de mes préparations pour fixer un certain nombre d'observations par ce procédé qui, dès ce moment, fut le seul employé.

Dans le cours de cette étude, ce furent le rat et la souris qui présentèrent les formes végétatives ou fructifères les plus variées et qui me parurent les animaux de choix pour l'observation. Aussi, c'est par eux que la description commencera.

Nous examinerons d'abord les formes fructifères les plus communes de la rate de la souris grise.

Souris grise. On y observe : 1° un type de fructifications en boule sphérique (1, pl. 11), qui est, le plus souvent, la forme primitive du développement des extrémités sporifères des formes *Citromyces* ou *Penicilium.*

2° Un type de fructifications en boules terminales, soit régulières (6), soit irrégulières (7, 8), formées de granulations peu colorables par le dahlia (7, 8) ou, au contraire, fixant assez bien cette couleur (6). Ces boules se rencontrent, sous un aspect très voisin, dans les premiers stades du développement de certains *Penicilium* ou *Citromyces* dont les fructifications se développent dans des masses protoplasmiques sphériques ou en forme de poire.

3° Un type de fructifications en fuseaux (2, 3, 4, 9, 10, 12, 14, 16, pl. 11); ceux-ci correspondent à l'extrémité d'un gonidiophore ramifié portant plusieurs groupes de stérygmates restant accollés. Ce type correspond à la forme cylindrique ou en fuseau des fructifications de *l'Epidermophyton*, de *l'Achorion gypseum*, des organes fuselés des *Trychophyton* et *Microsporum*. Il est démontré ailleurs que ces moisissures passent facilement au type *Penicilium* et que, dans ce cas, les groupes de stérygmates de ce dernier se développent dans les fuseaux. Certains fuseaux sont courbés en crosse et présentent, à la convexité, des saillies correspondant chacune à l'extrémité d'un groupe de stérygmates en formation. On retrouve fréquemment ce type dans les cultures de certains *Penicilium* au début de leur évolution.

Ces différentes formations en fuseaux ont souvent l'aspect caractéristique des trypanosomes (2, 4, 14, 16). Je crois que la trypanosomiase qui a été décrite chez le rat a cette origine. Il a été déjà indiqué précédemment que les trypanosomes sont des dilatations de l'extrémité de filaments mycéliens de moisissures. Les recherches qui suivent, dans cet ouvrage, font apparaître que la trypanosomiase du rat doit être constituée par la libération, dans le sang, de formations *normales* détachées probablement de la rate.

4° Un type de fructification en forme de poire (13,5), dans lequel les différents groupes de stérygmates sont souvent marqués par une saillie et par un sillon qui les sépare. Ce type se rencontre également dans les cultures de *Penicilium* in vitro.

On trouve également d'autres fructifications de types très variés qu'il serait trop long de décrire toutes.

On observe par exemple :

Des dilatations mycéliennes en fuseaux, terminées par une fructification en forme de trèfle (11);

Des dilatations en fuseaux souvent volumineuses, dont l'extrémité effilée porte une fructification en boule (17, 18);

Des dilatations mycéliennes ayant la forme d'une feuille.

La planche 13 contient quatre photographies d'une préparation de la rate de la souris. En les examinant à la loupe, on y retrouvera la plupart des formes réunies dans la planche 11.

Toutes les formations que je viens de décrire sont constituées par de fines branches du rameau formateur, très ramifiées, enchevêtrées et portant des spores hyalines de diverses grosseurs.

Rat. Les mêmes types de fructifications se remarquent dans la rate du rat (Fig. 3, pl. 15, d'après un dessin).

La planche 13 contient quatre photographies de préparations de la rate de cet animal. En les examinant à la loupe on y retrouvera la plupart des formes qui viennent d'être décrites.

La figure 4 de cette planche, faite à un fort grossissement (1100 D), démontre que les formations fructifères sont groupées sur des filaments ramifiés, et que les filaments mycéliens qui les portent ne sont pas, comme un histologiste pourrait en juger au premier abord, des traînées protoplasmiques artificielles, des artfacts. Le même fait s'observe chez la souris (4, 5, pl. 11). D'ailleurs, pour établir sa conviction, l'observateur n'a qu'à suivre le trajet d'un nombre suffisant de filaments mycéliens. Il en trouvera qui portent à leur extrémité une spore hyaline, d'autres qui portent de petites dilatations mycéliennes espacées sur leur trajet, comme les dendrites des cellules de l'écorce cérébrale, d'autres enfin qui montrent nettement les caractères des filaments mycéliens. Sur des préparations faites en déposant sur une lame le produit de raclage au bistouri de la trame fibreuse de la rate, mise à nu par un raclage persistant préalable, on observera la présence de gros rameaux mycéliens, d'identification facile, émettant des rameaux plus petits; on verra également ceux-ci émettre de fins rameaux, souvent très longs, portant des fructifications identiques à celles qui ont été décrites jusqu'ici.

Examinons maintenant les formations de moisissures que l'on rencontre dans d'autres parties très différentes de l'organisme du rat, dans la substance blanche des hémisphères et dans les plexus choroïdes par exemple.

La figure 1 de la planche 14 montre les formes de divers éléments qu'on observe dans la substance blanche des hémisphères et qu'il est inutile de décrire, car ces formes sont identiques à celles de la rate. On y trouve des filaments mycéliens portant des dilatations ovalaires en chapelets (1) qu'on retrouve sur les filaments mycéliens des *Penicilium* cultivés sur milieux liquides.

On y trouve une masse énorme de petites masses sphériques et de granulations analogues à des spores de moisissures portées à l'extrémité de filaments mycéliens (4, 5), comme des spores de moisissures.

La figure 2 de la même planche montre les éléments observés dans les plexus choroïdes. Ce sont :

1° Des éléments de forme identiques à ceux déjà observés dans la

rate et la substance blanche des hémisphères (2, 4, 5). Certains de ces éléments ont la forme d'un trypanosome (5).

2° De grosses masses germinatives (sclérotes) émettant de gros troncs mycéliens (1).

3° Des filaments hyalins portant des dilatations espacées régulièrement et, dans chaque dilatation, une masse basophile ovalaire (6). Ces filaments sont évidemment des fragments de dendrites de cellules cérébrales, mais cependant certains sont terminés par une boule qui ressemble à une chlamydospore, et on trouve des filaments mycéliens identiques dans les cultures de moisissures du type *Mucor*.

4° Des filaments dilatés en fuseau (3) émettant au niveau de celui-ci un filament mycélien portant des dilatations en chapelet. On trouve des formations exactement semblables dans les moisissures qui se développent dans les cultures de la pulpe des organes des animaux.

5° Une masse considérable de granulations isolées (0,4 à 1 μ ou plus) ressemblant à des spores de moisissures. Certaines granulations, identiques à celles-ci, sont portées à l'extrémité des ramifications d'arborisations mycéliennes qui sont évidemment des hyphes sporifères de moisissures.

On remarque en outre de plus fines granulations identiques aux zymospores.

6° Des éléments bactériens de formes diverses (8) et un grand nombre de spirilles; ceux-ci sont (le fait a été déjà signalé antérieurement) des appendices spiralés du mycélium des moisissures.

Ces divers éléments peuvent tous être identifiés comme appartenant à des moisissures habitant l'organisme animal sain; exception ne peut-être faite, pour l'instant, que pour les filaments qui sont des éléments de dendrites des cellules cérébrales, et pour les fines granulations identiques aux zymospores et dont l'origine échappe à l'observation actuelle.

Voulant me rendre compte si ces formations correspondent bien à des mycoses d'infection, je les ai recherchées dans le foie du rat nouveau-né. La figure 3, planche 18, est la photographie d'une préparation de la rate d'un jeune rat retiré de l'utérus de la mère. Il semble, au premier abord, que les éléments de moisissures n'y existent pas. En examinant la figure à la loupe, on distingue le pédicule d'un grand nombre d'éléments. Si des filaments mycéliens plus longs manquent ici, c'est en raison de leur extrême fragilité.

Chat. J'ai observé, dans la substance des hémisphères cérébraux, des éléments semblables à ceux déjà décrits; la figure 1, planche 15, montre un gros filament mycélien portant des dilatations telles qu'on en observe dans les cultures de *Mucor*. On y voit, en outre, une grande masse de granulations identiques à des spores, certaines portant un vestige de leur pédicule et des éléments bacillaires de formes diverses.

J'ai observé dans la rate, outre les formes fructifères communes déjà décrites (1, 2, 3), des masses germinatives volumineuses (sclérotes) émettant de gros troncs mycéliens (5, fig. 2) qu'il est facile d'identifier, car le cloisonnement y est visible (4, 5); il existe, à chaque point de cloisonnement, une dilatation (nœud) semblable à celles que présentent certains troncs mycéliens de moisissures.

Porc. J'ai observé chez cet animal :

1° Dans la substance blanche des hémisphères : une grande quantité de masses ovalaires isolées de 8 à 12 μ, assez fortement colorables par le dahlia (1, 2, 3, fig. 1, pl. 16); des filaments mycéliens portant des dilatations occupées par des masses ovalaires semblables à celles qui sont éparses dans les préparations; l'examen de certains filaments mycéliens montre que ces masses ovalaires sont, à un moment donné, expulsées du filament (3, fig. 1). On observe des filaments semblables dans les cultures de *Mucor* ; les masses basophiles occupant les dilatations sont également, à un moment donné, expulsées du filament : ce sont des chlamydospores intercalaires dans les deux cas.

2° Dans la substance grise des hémisphères cérébraux (fig. 2) :

Des filaments mycéliens donnant naissance à des spores le long de leur trajet (1, fig. 2); des filaments mycéliens portant des chlamydospores caractéristiques (4) ; des filaments mycéliens, 2, 3, portant des dilatations en chapelet *bourrées de spores*, disposition commune sur le mycélium des moisissures; des spores pédiculées, portées à l'aisselle de deux filaments mycéliens terminaux dilatés (8); une grande masse de granulations identiques à celles que contiennent les dilatations mycéliennes et des éléments bactériens de formes diverses.

3° Dans la substance blanche des hémisphères, de nombreux éléments de moisissure déjà décrits (Fig. 3).

Bœuf. Outre les éléments communs déjà décrits j'ai observé, dans la substance blanche des hémisphères, de nombreux filaments mycéliens portant, soit des dilatations en chapelet (4, fig. 2, pl. 17), soit de lon-

gues dilatations en fuseau (2, 3, 6), certaines terminées par une boule (1).

Dans le foie, j'ai constaté, outre les éléments communs des moisissures, la même richesse en filaments mycéliens portant des dilatations mycéliennes en chapelet, ou de grosses dilatations ovalaires (Fig. 1).

La planche 18 contient deux photographies (Fig. 1 et 2) d'une préparation de foie du bœuf. Les éléments mycéliens portant des dilatations (Fig. 1) sont restés incolorables sur la préparation, probablement parce qu'ils ont subi la transformation graisseuse.

Chien. J'ai observé chez cet animal des éléments de moisissures d'une identification facile dans les plexus choroïdes et dans la substance blanche des hémisphères.

Dans les plexus choroïdes se voient :

De gros rameaux mycéliens portant des dilatations (1, fig. 1, pl. 19) et émettant des ramifications latérales terminées par des masses sphériques munies d'un gros noyau basophile (2).

De gros troncs mycéliens (3) émettant des branches latérales portant des dilatations (2); sur celles-ci naissent des hyphes sporifères caractéristiques (7).

Dans la substance des hémisphères cérébraux (corne d'Ammon) j'ai observé d'autres éléments caractéristiques des moisissures.

Des filaments mycéliens pourvus de dilatations en chapelet (1, fig. 2, pl. 19) et terminés par des chlamydospores terminales (11).

Des filaments mycéliens portant des chlamydospores latérales (5).

Des masses germinatives émettant un filament mycélien qui porte des dilatations en chapelet et une spore terminale (4).

De grosses masses germinatives (6) (masses d'agglomération), certaines déchirées (10) et se vidant de leur contenu : spores et zymospores.

Des fructifications en boules sphériques ou pyriformes (3) pédonculées et groupées par deux aux extrémités d'un même filament.

Des fructifications de types communs déjà décrits. Ces observations furent faites sur le cerveau d'un chien rabique. Je dus les contrôler sur le cerveau des chiens normaux; les mêmes éléments y existent. Mais cependant les masses germinatives en formation marquées du n° 6 (Fig. 2), ainsi que les gros éléments bacillaires représentés au centre de la figure, sont spéciaux au chien rabique et se rapportent aux corpuscules de Negri.

Comme preuve de la végétation mycélienne des moisissures dans l'or-

ganisme animal, je mentionnerai une dernière observation faite sur le chien. Je voulus constater si l'injection à cet animal d'un sérum anti-rate détruirait les moisissures que l'on constate normalement dans cet organe. Ce sérum fut préparé par injection intraveineuse, à une chèvre, d'un extrait éthéré de rate de chien. Le seizième jour après l'injection, 20 centimètres cubes du sérum de la chèvre furent injectés au chien qui en reçut ultérieurement trois fois, à huit jours d'intervalle.

J'ignore si ce sérum eut un effet sensible. La rate du chien injecté, qui paraissait plus fibreuse qu'à l'état normal, n'avait pas augmenté de poids. Mais, à l'examen microscopique, les éléments de moisissures paraissaient avoir pris un aspect particulier et fixer beaucoup moins les colorants basiques. Ceci est indiqué seulement pour fixer exactement les conditions de l'observation, l'importance de celle-ci étant liée uniquement, ici, à la détermination de l'existence et de la forme des éléments de moisissures dans l'organe. Les figures 1, 2, 3, 5 de la planche 20 montrent ces éléments de formes déjà décrites; on y perçoit nettement, à la loupe, la segmentation des filaments mycéliens. Cette segmentation est encore plus nette dans la figure 4 où l'on voit le filament mycélien 1 porter trois articles mycéliens successifs, 2, 3, 4, et l'article n° 4 émettre trois nouvelles branches mycéliennes dont la centrale est terminée par une fructification granuleuse de forme sphérique.

La présence des éléments des moisissures *dans tous les organismes normaux* est donc démontrée par un nombre d'observations assez considérable pour que le moindre doute ne puisse subsister. Ces observations établissent que les moisissures végètent dans l'organisme sous la forme mycélienne et y développent, avec leur mycélium, des fructifications identiques à celles qu'elles forment dans les milieux artificiels et dans certaines conditions, par exemple la végétation immergée en milieu liquide ou la végétation à une température qui, tout en permettant le développement de la forme mycélienne, est défavorable à celui de la forme aérienne.

Je vais décrire quelques types de fructifications de moisissures observés in vitro dans ces conditions, afin de compléter les observations déjà faites par l'identification des formes fructifères observées dans l'organisme animal.

Identification des formes végétatives observées dans l'organisme animal avec celles des moisissures cultivées in vitro.

Chemin faisant, il vient d'être indiqué à quels types gonidiens de moisissures doivent être rapportées les formes fructifères observées dans l'organisme animal.

Une première méthode d'identification de tous les éléments de moisissures constatés dans un organisme peut être employée avec succès : elle consiste à cultiver les tissus, réduits en pulpe, sur de la gélose sucrée, à observer les formes fructifères des types gonidiens de moisissures qui se développent d'emblée dans la culture, puis de les suivre jusqu'à leur évolution complète. Utilisant cette méthode j'ai obtenu, par culture de l'organe électrique de la torpille, une moisissure blanc nacré du type *Aspergillus* qui présentait, dans sa première génération, des fructifications identiques à celles qui existent très nombreuses dans l'organe de l'animal (Voir pl. 112 et 113).

Il m'est impossible de faire ici l'identification de toutes les formes fructifères; ce serait d'ailleurs inutile car elle sera faite, chemin faisant, dans les études qui suivent.

J'exposerai seulement l'identification des formes en boule et en fuseau avec celles que prennent les fructifications de certains hyphomycètes de la forme *Penicilium* ou *Cytromyces*, quand elles ne parviennent pas à leur développement complet.

La planche 21 montre les formes en boules (1, fig. 1, pl. 21), en poire (4, fig. 4; 5, fig. 5) et en fuseau (2, fig. 1; 2, fig. 2; 3, fig. 3; 3, fig. 5) que peuvent prendre les fructifications d'un *Penicilium* lorsqu'elles se développent lentement ou restent rudimentaires. Ce *Penicilium* s'est développé sur un fragment d'utérus cancéreux; sa culture présentait les formes indiquées ci-dessus en quelques endroits où elle végétait sous la forme d'un enduit crémeux; en d'autres, où elle affectait la forme d'hyphomycète aérien, les hampes gonidiennes de *Penicilium* étaient complètement développées et caractéristiques. Il n'y avait aucun doute que les formes en poire, boule et fuseau appartenaient à la même culture, car on percevait dans certaines la formation de l'extrémité gonidienne et même des stérygmates (2, fig. 1).

J'ai pu obtenir le passage des fructifications en fuseau de l'*Épidermo-*

phyton inguinale et de l'*Achorion gypseum*, à la forme *Penicilium ;* les groupes de stérygmates de celui-ci se forment dans les fuseaux.

Chez de nombreuses espèces de *Citromyces*, le groupe de stérygmates terminal naît dans un sac en forme de poire, dont l'enveloppe est rejetée après développement. L'exemple représenté figure 7, planche 21, concerne les fructifications d'une moisissure isolée du liquide céphalo-rachidien de malades atteints d'encéphalite léthargique. On observe, côte à côte sur un même rameau mycélien, des fructifications encore incluses dans leur sac et d'autres développées en *Citromyces*.

Dans la figure 6, planche 21, sont figurées des formations en boule identiques à celles que l'on rencontre chez les animaux; elles existaient dans une culture de charbon sur bouillon qui passa spontanément à la forme *Penicilium*.

Je m'en tiendrai à cette démonstration qui suffit pour l'instant, puisque d'autres seront faites au cours des études ultérieures.

Au point où nous sommes parvenus, il devient nécessaire d'examiner la signification des faits observés.

Nous avons constaté la présence d'une quantité considérable de moisissures dans les organes des animaux sains. Comme ces moisissures existent chez *tous* les animaux d'une même espèce, il n'y a aucun doute qu'elles sont normales chez les animaux sains.

Nous devons donc conclure qu'il existe, chez tous les individus de toutes les espèces animales, des mycoses permanentes, normales.

Cette conclusion paraissait justifiée par l'existence de mycoses permanentes certaines : la syphilis par exemple. Mais d'autres faits paraissaient en démontrer l'inexactitude.

Par exemple il paraît étonnant que *les animaux ne souffrent pas de la présence de ces moisissures* bien que leur quantité soit considérable dans les organes les plus essentiels.

D'autre part, on constate que les formes gonidiennes obtenues *chez les animaux sains*, par culture de la pulpe de leurs organes, se rapportent à une seule et même espèce de moisissure infectant tous les animaux de même espèce.

J'ai recherché et constaté la présence des éléments des moisissures dans le tissu conjonctif comme dans les divers organes. Je les ai même observés en si grand nombre que je me suis demandé si, dans ce tissu, existent des éléments appartenant en propre à l'animal, car ayant recherché ceux-ci, je n'ai pas pu en trouver un seul. J'ai pu rattacher aux

moisissures tous les éléments observés, sans exception; j'ai donc été conduit à cette conclusion :

Le tissu conjonctif des animaux est constitué en totalité par la végétation d'une ou plusieurs moisissures.

Avec les connaissances que j'avais à ce moment, les deux notions suivantes s'imposaient :

1° Le tissu conjonctif étant formé exclusivement par la végétation de moisissures est de nature végétale.

2° C'est donc un tissu étranger à l'organisme.

En raison de la quantité énorme de tissu conjonctif que contient l'organisme d'un mammifère et du rôle capital de soutien qu'il y joue, ces conclusions paraissaient incohérentes et inadmissibles.

Les observations ultérieures et l'étude des autres tissus de l'organisme nous permettront d'en juger autrement. Mais, à ce moment, la nécessité s'imposa d'une nouvelle étude complète du tissu conjonctif et au besoin d'autres tissus de l'organisme en apparence sain en vue d'établir, dans ces derniers en particulier, une distinction entre les éléments des moisissures et les éléments normaux propres à l'organisme et affectés à son fonctionnement.

Passons à l'exposition de cette étude.

CHAPITRE III

ÉTUDE DE LA CONSTITUTION DES TISSUS DE L'ORGANISME ANIMAL

Cette étude portera sur les tissus, éléments ou organes suivants :

1° Tissu conjonctif.

2° Fibres nerveuses.

3° Eléments anatomiques fondamentaux des centres nerveux.

4° Plaques motrices terminales.

5° Fibres musculaires.

6° Muscle cardiaque.

7° Foie.

8° Rate.

9° Ovaire et testicule.

10° Eléments figurés du sang.

11° Organe électrique de la torpille.

I. Etude des éléments existant dans le tissu conjonctif des animaux.

Cette étude a été faite sur le tissu conjonctif de diverses régions chez le chien et le bœuf, et au moyen de préparations faites par étalement de lames de tissu minces à sec, dessication rapide, coloration au dahlia ou imprégnation au nitrate d'argent.

Pour simplifier l'exposition, j'ai réuni, dans un dessin schématique qui est photographié planche 22, figure 1, les éléments principaux observés dans le tissu conjonctif et qu'on retrouvera photographiés dans d'autres planches. Ces éléments sont :

1° Les faisceaux conjonctifs (1).

2° Les fibres conjonctives (2).

3° Les cellules fixes du tissu conjonctif (3).

4° Les leucocytes.

5° De grosses cellules granuleuses, souvent dépourvues de noyaux, appelées cellules nutritives (Mastzellen).

J'ai constaté, d'autre part, la présence d'éléments dont certains sont de nature inconnue jusqu'ici, d'autres non décrits; ce sont :

1° De gros rameaux mycéliens (4) sans structure fibrillaire apparente, portant une grande quantité de fines spores pédiculées (5) ou de fines spores sessiles (6).

La nature de ces rameaux est établie, en outre, par la présence des chlamydospores qu'ils portent.

La planche 24 contient la photographie (Fig. 2) d'un tronc mycélien sur lequel on remarque de nombreux points en voie de bourgeonnement (1) qui sont l'origine de l'émission de rameaux, spores ou chlamydospores.

On trouve des gros rameaux mycéliens de forme semblable dans le mycélium immergé des *Penicilium* cultivés en milieux liquides, et dans la végétation d'autres formes de moisissures, la forme *Mucor* principalement.

2° Des chlamydospores (7) dont je viens de parler et d'autres formations (8) de même nature.

3° Des rameaux mycéliens portant des dilatations en fuseaux terminés en pointe à leurs deux extrémités (9); des rameaux mycéliens portant des dilatations cylindriques (10). Ces diverses dilatations sont iden-

tiques à celles qu'on trouve sur les rameaux mycéliens des moisissures.

4° Des rameaux mycéliens sur lesquels la segmentation en articles est très apparente (11).

5° Des fructifications en forme de fuseaux cloisonnés (12).

6° Des rameaux mycéliens bourrés de spores (12) comme ceux des moisissures.

7° Des hyphes sporifères (14) portant de fines spores réfringentes (16) ou des rameaux isolés (15) portant une spore à leur extrémité.

Certaines de ces hyphes sporifères ou rameaux sporifères isolés partent directement des faisceaux conjonctifs, *ce qui établit que ces faisceaux sont des groupes de rameaux mycéliens de moisissures.* D'autre part, en suivant les ramifications d'un gros faisceau comme celui de la figure 1, planche 22, on distingue des hyphes ou des rameaux sporifères isolés partant d'une ramification de ce tronc.

8° Des masses germinatives (1, fig. 1; 1, fig. 2, pl. 23); des groupes de masses germinatives agglomérées qui deviendront des sclérotes (2, fig. 1, pl. 23).

9° Des chlamydospores ou ébauches de fructifications en boule réunies quelquefois par deux sur les courts rameaux de l'extrémité bifurquée d'une fibre conjonctive (Fig. 4, pl. 22).

10° Des masses de spores et zymospores agglutinées qui sont des masses germinatives en voie de formation et qui deviendront les éléments appelés cellules nutritives (Mastzellen).

D'autre part, des preuves décisives de la nature du tissu conjonctif sont fournies par la démonstration :

1° De l'origine des faisceaux conjonctifs.

2° De la nature des cellules fixes du tissu conjonctif et de leur rapport avec les faisceaux conjonctifs.

Origine des faisceaux conjonctifs.

En suivant le trajet des plus gros faisceaux conjonctifs, on les voit se rendre à de grosses masses fortement colorables au dahlia, qui sont les sclérotes qui leur donnent naissance. Ceux-ci émettent plusieurs gros troncs mycéliens qui sont des faisceaux conjonctifs ou, plutôt, qui en seront quand ils se seront divisés en un assez grand nombre de branches restant enfermées dans la même gaine.

Si l'on étale une lame mince de tissu conjonctif lamellaire intermuscu-

laire du bœuf sur une lame de verre, on y observe, après coloration au dahlia et en l'examinant à de faibles grossissements (50 à 250 D), de nombreux sclérotes émettant des faisceaux.

La planche 23 montre trois photographies de préparations de ce genre. La figure 3 contient de nombreux sclérotes dont je n'ai marqué, par une croix, que les plus faciles à distinguer. Les figures 4 et 5 montrent un sclérote énorme à deux grossissements différents. Dans la figure 5 l'image a été peu développée, de façon à ce que le sclérote grossi et les faisceaux qui en émanent, apparaissent seuls. Dans la figure 3, on distingue nettement deux gros faisceaux émanant du plus volumineux des sclérotes marqués d'une croix, un à chaque extrémité.

Dans les préparations de moisissures, on distingue des sclérotes identiques, aussi gros, donnant également naissance à de gros troncs mycéliens.

Nature des cellules fixes du tissu conjonctif et leur rapport avec les faisceaux conjonctifs.

Les cellules fixes du tissu conjonctif sont des dilatations placées sur le trajet de rameaux mycéliens émanant des faisceaux conjonctifs. Les cellules plates, incluses dans l'épaisseur des faisceaux, sont, comme celles-ci, des dilatations placées sur le trajet des fibres. Ces conclusions sont appuyées par les faits suivants :

1° Si l'on examine un gros faisceau conjonctif dans les points où il va commencer à se diviser, et où il a suffisamment de transparence, on aperçoit les cellules plates placées sur le trajet des fibres conjonctives dont elles sont des dilatations (Fig. 3, pl. 22).

2° Si l'on suit le faisceau conjonctif quand il se dissocie ou l'une de ses branches qui se dissocie, on trouve les cellules plates (1, 2, 3, 4, 5, fig. 4, pl. 24) sur le trajet des fibres.

3° On trouve également, sur le trajet des fibres, des dilatations de toutes dimensions (9, 9, 9, 9, fig. 1, pl. 22) de même forme que les cellules fixes. Ce sont des cellules fixes en voie de formation.

On observe souvent, sur un même filament et placées l'une derrière l'autre, plusieurs dilatations dont la grosseur diminue progressivement. *Cette disposition s'observe également sur le trajet des filaments mycéliens des moisissures cultivées in vitro.* La planche 25 montre ces dilatations mycéliennes dans une culture in vitro de la forme *Mucor* issue d'une culture de tuberculose humaine.

4° Si l'on examine, à l'état de développement complet, les cellules fixes éparses dans le tissu conjonctif, on observe à chaque extrémité de beaucoup d'entre elles un filament très long (fibre conjonctive) qui les prolonge (Fig. 2, pl. 22; fig. 3, pl. 26). En suivant ces filaments, on arrive toujours à en observer qui émanent d'une autre fibre ou d'un faisceau conjonctif.

5° Assez développées, les dilatations des filaments mycéliens des moisissures arrivent à jouer elles-mêmes le rôle de sclérote. Les cellules fixes du tissu conjonctif jouent également le rôle de sclérote et émettent des branches mycéliennes (1, 2, fig. 1, pl. 26).

6° Certaines cellules fixes (1, 2, fig. 4, pl. 26) sont prolongées par un filament portant une spore ou chlamydospore.

7° Un certain nombre de cellules fixes qui émettent quatre ou cinq filaments mycéliens (1, 2, fig. 1; 1, fig. 2, pl. 26) ont un aspect identique à celui de certaines cellules des centres nerveux (cellules pyramidales, cellules de la couche plexiforme, cellules polymorphes, cellules de Retzius, Cajal, etc., de l'écorce cérébrale).

Nous avons maintenant connaissance des éléments principaux du tissu conjonctif : faisceaux gros, moyens et petits, fibres diverses, cellules fixes, et des rapports qu'ils ont entre eux; nous savons que les faisceaux naissent de masses germinatives, *sclérotes*, répandus dans la trame du tissu. Nous avons déjà constaté également la présence d'autres éléments dont la nature a été expliquée.

Les observations qui suivent, faites postérieurement aux précédentes sur le tissu conjonctif lamelleux intermusculaire du bœuf, vont les compléter et nous montrer quelques nouveaux éléments.

1° *Présence de masses germinatives dans le tissu conjonctif.*

Nous avons vu que les gros faisceaux conjonctifs émanent de grosses masses germinatives ou sclérotes. Dans le tissu lamelleux intermusculaire, dissocié, étiré et bien étalé à sec sur une lame de verre, on observe dans certaines plages claires de nombreuses masses germinatives de diverses formes.

A. Les unes sont granuleuses, dépourvues de protoplasme basophile (K, fig. 3, pl. 27); leur taille est très variable (10 à 30 ou 40 μ). Ce sont les cellules appelées mastzellen ou cellules nutritives; elles ne jouent aucun rôle de nutrition; ce sont des amas de spores hyalines formées sur les

fibres conjonctives et détachées de leur support; ces amas représentent une première étape de la formation de la masse germinative que nous retrouvons dans les types suivants qui en diffèrent par les éléments basophiles qui sont venus s'y joindre.

B. D'autres sont entièrement basophiles et émettent des filaments mycéliens très longs (A, B, C, D, E, F, G, fig. 3, pl. 27) ; elles sont l'une des origines des fibres conjonctives; *celles-ci naissent* sur des masses germinatives de toutes grosseurs.

C. D'autres (H. J, fig. 3, pl. 27) ont l'aspect de globules blancs du sang mais sont beaucoup plus grosses (20, 25 μ). Elles sont constituées par des spores hyalines auxquelles se sont joints des éléments basophiles dont le protoplasme est réparti dans toute la masse en un ou plusieurs noyaux. A un moment donné, elles émettent des fibres conjonctives.

Il n'existe en réalité aucune différence entre ces divers éléments ; ce sont des masses germinatives à divers stades de leur formation et de diverses tailles; la taille des masses germinatives, qui peut varier de 3 à 100 μ ou plus n'a pas de rapport avec leur constitution qui reste la même.

Il est intéressant d'examiner à la loupe la figure 3, planche 27. On y remarque une grande quantité de granulations sphériques dont certaines sont portées à l'extrémité d'un court pédicule adhérent à la fibre conjonctive dont il émane. Ces granulations sont des spores formées par les fibres conjonctives qui sont en réalité des filaments mycéliens.

Les figures 1, 2, 4, 5, planche 27, permettent d'observer à la loupe cette même formation de spores sur les filaments mycéliens de plusieurs moisissures : celle qui forme le bacille d'Eberth (Fig. 1), une deuxième issue d'une culture de tétanos (Fig. 2 et 4), une troisième trouvée dans le sang des malades atteints de scarlatine (3, fig. 5). Cet examen montre l'identité parfaite entre les éléments mycéliens et conjonctifs. La figure 1 représente la transformation, sur gélose, d'une culture de bacille typhique; les masses germinatives sphériques émettent le fin mycélium ramifié qu'on a décrit sous le nom de *cils du bacille typhique.*

On observe également, dans le tissu conjonctif intermusculaire, de grosses masses germinatives, souvent énormes. Plusieurs sont représentées dans les figures 4, planche 29 et 3, 5, 6, 7, 8, planche 30. On les voit émettre, soit de gros faisceaux mycéliens (Fig. 5 et 8), soit de fines fibres conjonctives (Fig. 7).

2° *Division des fibres conjonctives en fibrilles.*

Une fibre conjonctive de petit ou moyen calibre s'épanouit souvent, sans qu'on y remarque de ramifications apparentes, en un nombre considérable de fibres plus petites (A, fig. 1, pl. 28) ou ondulées et souvent tordues en spirales. Ainsi, dans la figure 1, planche 29, une fibre B s'épanouit en un gros faisceau de fibres spiralées et ondulées A. Souvent, un tel faisceau se reconstitue plus loin et revient à sa grosseur primitive. Il s'agit vraisemblablement ici d'une dissociation artificielle provoquée par les manipulations de préparation, car elle s'arrête aux anneaux que portent les faisceaux (C, fig. 1, pl. 29).

3° *Présence des varicosités ou dilatations mycéliennes sur les fines fibres conjonctives.*

La figure 1, planche 29, contient un grand nombre de fibres munies de ces dilatations ou varicosités, particulièrement dans les régions F (examiner à la loupe). On observe des varicosités identiques sur les fins filaments mycéliens qui naissent sur les gros rameaux mycéliens des moisissures du type mucor.

4° *Fructifications d'hyphomycètes du tissu conjonctif.*

On observe facilement, dans le tissu conjonctif, de grosses spores pédiculées (Fig. 3, pl. 29) munies d'un noyau qui se colore plus fortement en bleu par le dahlia que le reste de la spore. Examinant à un fort grossissement l'intérieur de ces spores (A, B, par exemple), on voit qu'elles sont constituées par une petite arborisation formée par les ramifications de l'extrémité du pédoncule.

Dans la même figure, examinée à la loupe, on trouvera de nombreuses petites spores portées chacune sur un court pédoncule émanant d'une ramification d'une fibre conjonctive. De telles spores se voient dans la plupart des autres figures.

5° *Formation de fructifications, dans le tissu conjonctif, par enroulement en vrille ou en peloton, des extrémités des filaments.*

On sait que l'enroulement en vrille ou en crosse de l'extrémité des filaments mycéliens est un des modes de formation des périthèces dans les moisissures. Les figures 5 et 6, planche 29, contiennent plusieurs types de ces enroulements des fibres conjonctives, soit en vrille (A, fig. 6), soit en peloton (A, fig. 5).

Dans les figures 1, 2, et 4, planche 30, existent des masses constituées par de fins filaments conjonctifs enroulés en un peloton compact; c'est un mode de formation des masses germinatives semblable au précédent.

La figure 7, planche 29, mérite une mention spéciale. Elle représente une fibre conjonctive portant des fructifications typiques de *Mucor racemosus*. La photographie a été prise dans une préparation par étalement d'un des tractus fibreux partant d'un cancer du sein de la grosseur d'une orange. La portion de tractus fibreux examinée était éloignée de la tumeur de 5 centimètres environ, mais déjà sûrement contaminée, vue la grosseur de la tumeur.

J'ai rapproché de ce type des fructifications représentées dans la figure 8, planche 29 (tissu conjonctif intermusculaire du bœuf); on y verra, en A, un filament portant des fructifications du même genre, mais minuscules (type gonidien monostérygmate).

6° *Etranglements interannulaires.*

On retrouve sur les fibres conjonctives la trace du cloisonnement mycélien. La figure 2, planche 29, montre une fibre conjonctive ayant gardé la trace marquée par les deux traits transversaux A, B. Il sera démontré ultérieurement que ces traits sont équivalents aux étranglements interannulaires des fibres nerveuses.

7° *Enroulements des fibres en spirale.*

Les fibres conjonctives, souvent ondulées ou spiralées, même dans l'intérieur des faisceaux conjonctifs, s'enroulent fréquemment autour des faisceaux, mêmes très gros ou des fibres fines. Cette disposition, particulièrement fréquente dans le tissu conjonctif intermusculaire, se rencontre également dans les régions de l'organisme, même dans la pie-mère où elle est très commune.

La planche 31 représente des formes multiples de cet enroulement sur lequel je reviendrai avec plus de détails au sujet de l'étude du tissu musculaire.

8° *Appendices des fines fibres conjonctives.*

En examinant à un fort grossissement (1100 à 1500 D) des préparations de tissu conjonctif imprégnées fortement au nitrate d'argent, on constate que les fibres conjonctives se terminent, après de multiples ramifications, par des rameaux sinueux, ondulés, portant :

A. Une multitude de petites branches enroulées en spirilles, ceux-ci souvent terminés par une petite spore ronde.

B. Une multitude d'appendices courts ou plus ou moins longs, de formes variables, très souvent renflés en leur milieu, comme les stérygmates isolées que portent généralement, in vitro, les filaments mycéliens du type *Stérygmatocystis*. Ces appendices sont de même nature que ceux que portent les dendrites des cellules pyramidales de l'écorce cérébrale.

Ce mode de terminaison des fibres est identique, comme nous le verrons dans le cours de cet ouvrage, dans tous les tissus des organismes animaux et dans tous les tissus des organismes végétaux; il est également le même dans les plus fines ramifications des moisissures cultivées in vitro.

Si l'on ne l'aperçoit pas, au premier abord, dans une préparation de *Mucor*, par exemple, c'est parce qu'on ne le cherche pas où il faut. C'est cette multitude de branches spirillaires et d'appendices qui, intriqués les uns dans les autres, constitue la membrane externe des rameaux mycéliens de *Mucor;* le rameau mycélien lui-même, tout au moins à l'état jeune ou adulte, est rempli de filaments ramifiés sous cette forme.

On se rendra facilement compte de la forme de cette végétation en examinant à la loupe la figure 2, planche 28, et les figures 1, 2, 3, 4, 5, planche 31.

Nature des cellules adipeuses du tissu conjonctif.

Je terminerai cet exposé par quelques observations sur les cellules adipeuses.

La graisse peut se former et s'accumuler dans tous les éléments du tissu conjonctif, notamment dans les cellules fixes et dans les gros troncs mycéliens et leurs dilatations; les figures 3 et 4, planche 31 *bis*, montrent des cellules fixes devenues graisseuses.

Mais, en général, les cellules qui sont affectées à l'accumulation de la graisse, ou la subissent, sont, à l'origine, des masses sphériques ou en forme de poire, naissant le long des filaments mycéliens auxquels elles sont attachées par un court pédicule. La figure 1 montre ces formations le long de filaments mycéliens conjonctifs où elles prennent l'aspect d'un filament mycélien de *Mucor* portant de très nombreuses chlamydospores.

Certaines cellules restent uniques et gardent leur forme, mais d'autres s'allongent et forment un sac étranglé en plusieurs points par des

filaments mycéliens circulaires extérieurs; par ce fait, de nombreuses cellules graisseuses sont constituées par plusieurs boules placées bout à bout. Quand le nombre et le volume des cellules adipeuses devient considérable, leurs sacs, ainsi que les filaments mycéliens qui les étranglent, présentent tout à fait l'aspect (Fig. 2, pl. 31 *bis*) d'un parenchyme végétal avec sa carcasse de soutien (Voir : *Constitution des tissus végétaux)*, et notamment l'aspect du parenchyme d'une pomme de terre ou d'un fruit.

Chacune des cellules graisseuses, uni ou multiloculaire, est formée par la division de son pédicule mycélien en de multiples rameaux qui forment un tissu aréolaire dans l'intérieur du sac et, à la périphérie, la membrane du sac par étalement de certains rameaux sur un seul plan.

Cette étude du tissu conjonctif mentionne tous les éléments qui y ont été observés. Tous peuvent être identifiés comme étant des éléments de moisissures. Aucun autre élément n'y a été rencontré.

Le tissu conjonctif est donc totalement constitué par la végétation de moisissures, et il ne contient pas d'éléments autres que ceux de ces moisissures.

En le cultivant in vitro, on doit donc voir apparaître celles-ci sous la forme habituelle des hyphomycètes. C'est ce que l'expérience vérifie. La culture du tissu conjonctif des animaux donne naissance à plusieurs types gonidiens d'hyphomycètes.

La planche 32 montre les moisissures que l'on obtient en cultivant soit le tissu conjonctif lâche sous-cutané du chien (Fig. 1 et 3), soit la substance nerveuse de la moelle épinière (Fig. 2), soit la couche de leucocytes qui recouvre les globules sanguins après centrifugation du sang. La planche 33 montre les moisissures obtenues par culture in vitro du tissu conjonctif intermusculaire du même animal. L'examen de ces photographies à la loupe est démonstratif; on y retrouve les spores qui portent les fibres conjonctives et, dans les figures 4, planche 32, et 5, 6, planche 33, le type fructifère observé dans le tissu conjonctif du bœuf (Fig. 8, pl. 29).

La formation de ces moisissures sur le tissu conjonctif cultivé in vitro, même sous des types gonidiens qui se retrouvent dans le tissu même, confirme donc la conclusion tirée des observations.

Nous sommes en face d'une conclusion dont l'exactitude est certaine, évidente, mais dont les conséquences sont inadmissibles. En effet, si le tissu conjonctif est constitué, en totalité, par la végétation de moisis-

sures, celles-ci doivent exister également partout où ce tissu pénètre, c'est-à-dire :

1° Dans tous les organes.

2° Autour des nerfs auxquels le tissu conjonctif constitue une gaine.

3° Autour des vaisseaux (gaine des vaisseaux) et contre ou dans la paroi même.

4° Dans le périoste et la moelle des os.

5° Dans les enveloppes fibreuses, capsules, enveloppant les organes.

6° Dans les méninges, la dure-mère et la pie-mère qui sont constituées *en totalité* par le tissu des moisissures en apparence parasites.

J'ai vérifié l'exactitude de cette conclusion, et cette vérification n'a apporté aucune restriction aux conclusions précédentes.

On peut en tirer par induction que, si le tissu conjonctif est un tissu parasite, on ne pourrait pas en débarrasser l'organisme animal, car toute la charpente conjonctive disparaîtrait; le foie, les reins, par exemple, n'auraient plus de capsule ni de ligaments pour les maintenir et deviendraient flottants dans la cavité abdominale. Une telle suppression étant impossible et le rôle de soutènement que joue le tissu conjonctif étant évident, il faudrait donc conclure qu'il est de nature parasitaire, mais adapté par symbiose à une fonction et, par conséquent, indispensable.

Une telle symbiose paraît bien douteuse, parce que les moisissures parasites qui végètent dans l'organisme ont toujours une action pathogène qui ne peut pas être mise en doute et qui se traduit, par exemple, par les symptômes connus et éloignés de la syphilis, par les paralysies et autres symptômes nerveux qui apparaissent après la guérison apparente de certaines maladies, diphtérie, scarlatine, méningite cérébro-spinale, etc.

Il y avait là une énigme parce que le déterminisme était encore insuffisant et qu'il était nécessaire de le compléter par l'étude des autres tissus de l'organisme. Il me parut que cette étude devait commencer par celle des fibres caractéristiques qui constituent les gros nerfs comme le sciatique : les fibres nerveuses à myéline.

II. Nature des fibres nerveuses à myéline.

Dès le début de cette étude, il existait déjà pour moi une forte présomption que les fibres à myéline sont des filaments mycéliens de moisissures, cela en raison de la description par Retzius, Nageotte, des fibres à myéline du nerf de l'exopodite de l'antenne de *Paloemon serratus*, fibres identiques à des filaments mycéliens de moisissures.

Ici, aucun doute ne peut subsister. La fibre à myéline ramifiée représentée dans la figure 37 du livre de Nageotte [1] est un filament mycélien d'une moisissure végétant sous la forme gonidienne de *Mucor racemosus*.

La figure 1 de la planche 34 représente la photographie d'un rameau mycélien, B, de la forme *Mucor racemosus* d'un vibrion cholérique (vibrion de Bologne cultivé à l'Institut Pasteur) identique à la fibre nerveuse ramifiée figurée par Nageotte. On y remarquera plusieurs des étranglements (C) décrits.

Outre cette forme ramifiée particulière, on peut identifier les fibres nerveuses des crustacés avec le mycélium des formes *Mucor racemosus :*

1° Par la forme *rubannée* et non *cylindrique* des fibres nerveuses étudiées par Nageotte. C'est la forme aplatie et rubannée de certaines formes du mycélium des *Mucor racemosus* (1, fig. 4 et 5, pl. 34; 1, fig. 1 et 4, pl. 35).

2° Par le fait que les étranglements ne participent pas à cet aplatissement et restent cylindriques (Nageotte) (Voir les figures indiquées ci-dessus).

3° Par le fait que la myéline recouvre les noyaux de la gaine (Voir également les mêmes figures et notamment les figures 4 et 5, pl. 34). Ces noyaux sont les spores intramycéliennes ou chlamydospores intercalaires destinées à être expulsées comme toute autre espèce de spores. Etant de formation intramycélienne, la paroi externe du tube mycélien les recouvre naturellement.

4° Par la forme spéciale des *anneaux de Ranvier* dans ces fibres, indiquée par Nageotte (B et C, fig. 39, J. Nageotte) [1]. Cette forme est, *jusque dans ses moindres détails*, jusqu'aux plis de la paroi mycélienne partant des étranglements, celle des étranglements mycéliens et des chlamydospores intercalaires formés à leur niveau dans certaines formes de *Mucor*

1. J, Nageotte, *l'Organisation de la matière*, Alcan, 1922.

racemosus; il ne restera pas le moindre doute à cet égard, après avoir examiné les étranglements mycéliens de la figure 1, planche 35, et notamment ceux de la figure 4, planche 34, photographiés à un plus fort grossissement.

Ajoutons à ces faits que la fibre représentée par Nageotte dans son livre (Fig. 37) présente en plus, pour l'identifier, des varicosités (dilatations mycéliennes habituelles) et, aux extrémités des ramifications, *des séries de boules* que Nageotte a cru être artificielles : elles existent souvent sur les filaments mycéliens terminaux des moisissures des types *Mucor*, *Aspergillus* et autres.

Ainsi donc, les fibres nerveuses motrices des crustacés, décrites par Retzius et Nageotte, sont des filaments mycéliens de la forme gonidienne *Mucor racemosus* d'une moisissure.

Les étranglements interannulaires que ces auteurs ont décrits sont des étranglements mycéliens et des chlamydospores intercalaires.

En est-il de même pour les fibres nerveuses et leurs étranglements chez les vertébrés ?

Pour examiner les nerfs des vertébrés, j'ai employé le procédé suivant :

On sectionne un bout long d'un centimètre du sciatique d'un lapin. On le divise longitudinalement en cinq ou six fragments et on applique chacun d'eux sur une lame porte-objet bien sèche et dégraissée. Avec deux aiguilles, on dissocie et étale le fragment de nerf sur la plus grande surface possible. Le nerf, restant très adhérent sur la surface sèche du verre, s'y étale par traction, en une lame très mince déchirée en maints endroits *dans lesquels on trouvera facilement de nombreuses fibres dissociées, isolées et très longues.* On sèche rapidement à 80 ou 90° sur la platine chauffante et on colore cinq à dix minutes à la même température par le dahlia. On lave ensuite à l'eau chaude. En opérant de cette façon, voici les premières observations que je fis sur le sciatique du lapin :

J'observai les éléments suivants :

A. Des fibres à myéline connues avec étranglements de Ranvier.

B. Des fibres à myéline sur le trajet desquelles je n'ai pas remarqué d'étranglements ni d'incisures.

C. Des fibres nues dépourvues de myéline. Parmi ces fibres, *on y trouve toutes celles qu'on remarque dans le tissu conjonctif et la pie-mère médullaire, avec les mêmes formes et les mêmes fructifications caractéristiques.*

D. Des fibres sans myéline, pourvues de noyaux ovalaires allongés,

identiques à celles qu'on trouve dans la moelle et le cerveau et qui forment, le plus souvent, les dendrites des cellules pyramidales.

E. Des masses germinatives de différentes formes et de différentes grosseurs (cellules multipolaires, uni et bipolaires) émettant des filaments mycéliens qui se joignent à la masse des fibres du nerf et parallèlement à elles.

Les éléments C, D, E sont des filaments mycéliens et sclérotes de moisissures des plus faciles à identifier à l'aide des caractères qu'ils portent et que j'ai décrits plusieurs fois jusqu'ici.

Les éléments C et D sont des fibres de Remak de deux types différents. Leur identification se confond avec celle des fibres conjonctives. On trouvera, dans la figure 264 du *Traité d'Histologie* de Ranvier, la représentation d'une fibre de Remak portant les dilatations en chapelet des filaments mycéliens.

Les éléments A et B, fibres à myéline avec ou sans étranglements, sont des filaments mycéliens des moisissures végétant sous la forme *Mucor* ou sous une forme intermédiaire entre la forme *Aspergillus* et la forme *Mucor*.

Voici comment je suis parvenu à cette identification :

J'avais déjà remarqué depuis longtemps la ressemblance frappante qui existait entre les fibres nerveuses à myéline des mammifères et les filaments mycéliens, notamment les gonidiophores des *Aspergillus* et *Mucor*.

Ces filaments, colorés au dahlia, montrent un cylindre central formé de protoplasme basophile, fortement coloré en bleu, entouré d'une gaine de substance non ou peu colorable, très réfringente; ils présentent une ébauche de cloisonnement ou segmentation mycélienne sous forme d'étranglements rappelant la forme des étranglements de Ranvier.

En étudiant comparativement les fibres à myéline et les filaments mycéliens de *Mucor* et *Aspergillus*, je remarquai :

1° Que les étranglements de Ranvier n'ont pas tous, dans les fibres nerveuses à myéline, la forme classique connue et notamment la forme qu'a si bien décrite Nageotte[1]. Ces étranglements ont des formes très variées; leur nombre et leur espacement sont également très variés. Sur certaines fibres on n'en remarque aucun sur une grande longueur.

2° Que les filaments mycéliens des *Mucor* et *Aspergillus*, notamment

1. J. Nageotte, *l'Organisation de la matière*.

les gonidiophores, portent des étranglements ressemblant d'une façon frappante aux étranglements de Ranvier. Comme dans les fibres nerveuses à myéline, on trouve des formes différentes de ces étranglements. *Sur certains filaments mycéliens, les étranglements ont tellement les formes classiques connues que, si ces filaments étaient placés côte à côte avec des fibres à myéline, il serait impossible à un histologiste non prévenu de ne pas les prendre pour des fibres nerveuses.*

Ce fait est rendu fort net par l'examen de la planche 40 contenant des photographies de fibres nerveuses, à gauche, et de filaments mycéliens de *Mucor*, à droite.

Les étranglements des filaments mycéliens de *Mucor* et *Aspergillus* sont les points de cloisonnement des filaments mycéliens.

En faisant ces constatations sur les étranglements, je remarquai en même temps que les filaments mycéliens des *Aspergillus* portent, suivant leur grosseur, leur âge ou leur développement, le réseau de Schmidt-Lanterman, sous les différentes formes décrites par Nageotte [1]

Ces constatations étant faites, je trouvai sur les fibres à myéline du sciatique du lapin et du veau des caractères nouveaux permettant de les identifier. Je remarquai d'abord, sur certaines fibres, de très fines et très courtes ramifications portant à leur extrémité une petite spore réfringente, puis, à l'extrémité de certaines grosses fibres à myéline, une grosse fructification terminale évidemment homologue des fructifications que portent les gonidiophores des *Mucor* et *Aspergillus*.

Je trouvai également de nombreuses et fines branches latérales très ramifiées, naissant sur la paroi de la gaine de myéline des fibres.

Enfin, je parvins à trouver, en deux ou trois points, une fibre à myéline se divisant nettement en deux ou trois branches. Dès ce moment, il ne pouvait plus exister pour moi le moindre doute. Les fibres nerveuses à myéline sont des filaments mycéliens du type *Mucor*.

Continuant mon étude pour me convaincre moi-même encore davantage, je trouvai un caractère nouveau qui, à lui seul, suffit pour identifier de façon définitive les fibres à myéline. Il existe, sur les filaments mycéliens des *Mucor* et *Aspergillus*, une quantité énorme de fins filaments spiralés qui, détachés, constituent les spirilles.

Sur les fibres à myéline du sciatique du veau, je pus constater l'existence de cette multitude de filaments spirillaires.

1, Nageotte, *l'Organisation de la matière.*

Examinant ensuite le sciatique du lapin, je fis la même constatation.

Cet ensemble de caractères, tous communs aux filaments mycéliens des *Mucor* et *Aspergillus* et aux fibres à myéline, constitue un faisceau de preuves tel qu'aucun doute ne peut subsister sur la nature de celles-ci.

Je vais maintenant exposer successivement tous ces caractères qui démontrent, sans qu'il puisse subsister le moindre doute, que les fibres à myéline sont des filaments mycéliens de moisissures.

La démonstration est donnée par les documents photographiques qui suivent.

1° *Gaine de myéline et cylindre-axe.*

On trouve, dans les préparations de mucors divers, des filaments mycéliens dont l'aspect est identique à celui des fibres à myéline. La figure 1 planche 36, représente la photographie de filaments mycéliens de *Mucor (Mucor truchisi*, Lucet). Le filament B est rigoureusement identique à une fibre à myéline. Il présente la gaine de myéline avec son réseau de Lanterman caractéristique et l'on y devine, à droite, le cylindre-axe par transparence. Le filament C montre mieux le cylindre-axe; son réseau de Lanterman a en partie disparu *parce que le tube mycélien est plus âgé.* Le tube C, encore plus âgé, présente sur la gaine de myéline le réseau à mailles polygonales désigné par Nageotte, *réseau de neurokératine.* Ce réseau a cette forme polygonale parce qu'il n'est plus formé que par les plus gros rameaux émanés du cylindre-axe qui viennent, par leurs fines ramifications, former un feutrage constituant la gaine de myéline. Le protoplasme basophile disparaissant progressivement du tube mycélien à mesure qu'il vieillit, le réseau de Lanterman disparaît progressivement aussi avec l'âge du filament ; la gaine du filament se décolore et le cylindre-axe finit lui-même par disparaître.

Dans le nerf, les mêmes faits se remarquent. Certaines fibres n'ont plus ou presque plus de réseau de Lanterman et certaines ne contiennent plus de cylindre-axe.

Le figure 2 de la même planche représente des fibres mycéliennes d'un mucor obtenu par culture du bulbe rachidien d'un chien rabique. On y voit également le cylindre-axe et la gaine de myéline.

2° *Ecoulement de la myéline.*

On sait que la myéline s'écoule par l'extrémité des fibres rompues. La figure 2, planche 37, montre l'écoulement de myéline par l'extrémité

d'une fibre à myéline du sciatique du lapin. Le même fait se produit pour les filaments mycéliens de *Mucor* déchirés. La figure 1 de la même planche montre l'écoulement du protoplasme basophile par l'extrémité de deux tubes mycéliens rompus de la forme *Mucor* de l'agent pathogène de la spirochétose ictéro-hémorragique.

3° *Stries transversales des fibres nerveuses.*

Outre les étranglements interannulaires, les fibres à myéline présentent des stries transversales. La figure 3, planche 37, montre un étranglement interannulaire A, et des stries transversales B.

Les mêmes stries se retrouvent sur certains filaments mycéliens de *Mucor*. La figure 5, planche 37, représente un filament mycélien de la forme *Mucor* d'une culture bactérienne de tuberculose bovine. La figure 6 représente un filament mycélien de la forme *Mucor* de l'agent pathogène de la spirochétose ictéro-hémorragique.

La figure 4 représente un filament mycélien du *sciatique du lapin* qui a perdu tous les caractères des fibres à myéline et présente le même aspect que les filaments mycéliens des figures 5 et 6.

4° *Réseau de Lanterman.*

Je l'ai déjà montré sur les filaments mycéliens de *Mucor* dans la planche 36. Il est également visible sur des filaments de *Mucor* dans d'autres planches.

5° *Incisures de Schmidt Lanterman*

Les figures 5 et 6 de la planche 38 montrent les incisures des fibres à myéline du lapin.

J'ai retrouvé les mêmes incisures dans les filaments mycéliens de *Mucor*, mais elles sont assez rares ou, plutôt, il est difficile de les mettre en évidence. La figure 2, planche 38, montre des incisures très rapprochées sur un gonidiophore, et la figure 3 montre ces incisures sur un filament mycélien d'un *Mucor* indéterminé cultivé par Lucet. Mais je les ai observées avec tous leurs caractères sur le mycélium du *Mucor Truchisi*-Lucet.

La figure 1, planche 38, représente deux incisures d'un filament mycélien de ce *Mucor*. En examinant à la loupe les bords de l'incisure A, on voit qu'ils sont reliés, comme dans les incisures des fibres à myéline, par de fins filaments mycéliens.

L'examen à la loupe de ces incisures ainsi que de celles de la fibre à

myéline de la figure 5, notamment de l'incisure A de cette figure, montre qu'elles sont constituées par des filaments mycéliens qui, partant obliquement du cylindre-axe, viennent se diviser en fins rameaux au contact de la gaine de myéline. Une observation attentive montre que ce sont ceux-ci qui, par l'intrication de leurs fines ramifications, constituent la paroi externe des filaments mycéliens du *Mucor* ou de la gaine de myéline des fibres nerveuses.

Le cylindre-axe des fibres à myéline n'est pas toujours d'une grosseur uniforme dans les points où les fibres ne présentent pas d'étranglements. Souvent, il présente une série de renflements ovalaires en chapelets irréguliers.

Les mêmes renflements se constatent, bien plus accentués, dans les filaments mycéliens de *Mucor* cultivés in vitro. Ces renflements sont en rapport étroit avec les incisures. Le point de départ des incisures sur la gaine coïncide avec le point où le bord d'un renflement du cylindre-axe arrive en contact avec elle.

Les figures 3, 4, 5, 6 de la planche 39 montrent les formes diverses des renflements du cylindre-axe dans les filaments mycéliens de la forme *Mucor* de l'agent pathogène de la spirochétose ictéro-hémorragique.

Dans la figure 1 de cette planche, un filament mycélien de la forme *Mucor* d'une culture de tuberculose humaine porte une série de renflements très rapprochés en chapelets, forme assez fréquente dans les fibres à myéline du sciatique, par exemple.

La figure 2 montre des renflements du même genre que ceux des figures 3 et 6, dans les fibres à myéline du sciatique du veau.

6° *Etranglements interannulaires.*

On trouvera dans la planche 40 :

La photographie des diverses formes des étranglements des fibres à myéline du lapin dans les figures 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 17, 19.

La photographie d'un étranglement d'une fibre à myéline du sciatique du veau (Fig. 15);

La photographie des formes des étranglements interannulaires dans les les filaments mycéliens de *Mucor (Mucor Truchisi*, fig. 20; *Mucor Regneri*, fig. 18; forme *Mucor* d'une culture de tuberculose humaine, fig. 14; forme *Mucor* obtenue par culture du bulbe rachidien d'un chien rabique, fig. 2 et 12; forme *Mucor* de l'agent de la spirochétose ictéro-hémorragique, fig. 4, 6, 8, 10, 16).

On trouvera d'autre part, dans la planche 41, des photographies des étranglements interannulaires dans le mycélium de l'*Aspergillus glaucus* (var. *repens*. de Bary) (Fig. 1, 2, 3, 3, 4, 5) et dans le mycélium du *Mucor mucedo* (Fig. 8 et 9).

L'identité entre ces deux espèces d'éléments est telle que, comparant certaines formes de la partie gauche de la planche 40 à d'autres de la partie droite, un observateur non renseigné serait dans l'impossibilité d'indiquer quels sont les éléments nerveux.

En examinant ces diverses figures, on se rend compte que les étranglements interannulaires des fibres à myéline et ceux du mycélium des *Mucor* sont identiques et représentent tous deux les points de cloisonnement du mycélium ou, encore, les points de jonction des différents articles mycéliens. Cette identité se poursuit même jusque dans certaines particularités, telles que :

A. La présence d'une spore pédonculée naissant au point d'étranglement. Cette particularité existe dans un étranglement de mucor (Fig. 8) et dans une fibre à myéline (Fig. 7).

B. La présence d'un cône partant de l'étranglement et se raccordant sur le cylindre-axe qu'il marque à ce niveau. Ce cône paraît être constitué par la gaine de myéline du segment mycélien opposé qui vient s'insérer sur le cylindre-axe ou, plutôt, c'est le cylindre-axe qui, au niveau du sommet du cône, émet de fines ramifications qui constituent la membrane conique constituant plus loin la gaine de myéline du segment suivant.

Ce cône se remarque : figures 2, 6, 8, 10, planche 40; figures 8, 9, planche 41, sur le mycélium des *Mucor*, et figure 5, planche 40, sur une fibre à myéline du sciatique du lapin.

C. La figure 1, planche 41, montre un filament mycélien d'*Aspergillus repens*, dont la gaine externe rompue laisse voir le cylindre-axe persistant. On retrouvera ce dispositif identique dans une figure du *Traité d'Histologie* de Ranvier relatives aux fibres nerveuses à myéline.

On voit donc que les fibres à myéline sont des filaments mycéliens de *Mucor*, que leurs étranglements interannulaires sont les points de jonction des articles mycéliens et que, par conséquent, ces étranglements n'ont aucunement pour but la nutrition de la fibre comme on l'avait supposé. Si les fibrines à myéline prennent une coloration plus vive au niveau des étranglements, ce n'est pas parce que le nerf est plus perméable à ce point comme on l'a dit, car cette même particularité existe *pour*

toutes les variétés de moisissures aux points de cloisonnement ; c'est parce qu'en ce point, il reste presque toujours, localisée, une certaine quantité de protoplasme basophile.

D'ailleurs, cette coloration plus vive se remarque sur certaines fibres à myéline dont le cloisonnement, à peine indiqué, n'est pas marqué par un étranglement. Les figures 6 et 7, planche 41, représentent deux fibres à myéline du sciatique du lapin, colorées au dahlia, qui sont dans ce cas. La figure 6 montre une fibre à myéline dont un étranglement est bien formé, tandis que l'autre n'est visible que par la persistance du protoplasme basophile au point de cloisonnement.

7° *Noyaux de la gaine de Schwann.*

Ces noyaux sont décrits comme étant ceux de la gaine fixée sur sa face externe.

Ce ne sont pas des noyaux de la gaine. Ce sont des spores placées à l'extrémité d'un pédoncule très fin naissant sur la gaine de myéline, souvent assez loin de la spore, ou, quelquefois, des spores intercalaires d'un filament naissant sur la gaine de myéline et se prolongeant plus loin que la spore.

La figure 3, planche 42, montre une fibre à myéline du sciatique du veau portant un noyau de Schwann au niveau même d'un étranglement, ce qui, déjà, montre que ce n'est pas un noyau de la gaine. Ce noyau est une spore intercalaire allongée contenue dans une varicosité du filament mycélien *A*, qui se continue en *B*, au-delà de la spore, et qui est né plus bas, sur la gaine de Schwann même.

Ranvier a donné dans son *Traité d'Histologie* une figure (Fig. 257) montrant un noyau semblable qu'il appelle *noyau du segment interannulaire ;* en réalité, ce noyau est identique à celui qui est photographié planche 42, figure 3. En effet, on y voit une partie du filament mycélien contenant le noyau et que Ranvier a confondue avec du protoplasme *entourant le noyau.* La figure 3, planche 42, met hors de doute que ce noyau est contenu dans le filament mycélien *A*, distinct de la fibre à myéline et né sur sa gaine de Schwann en un point plus éloigné.

Dans les figures 1 et 4, planche 42, on verra sur les fibres à myéline du sciatique du lapin des noyaux de Schwann pédonculés (A, B, C, D, fig. 1 ; A, B, fig. 4) ; cette disposition montre que ces noyaux sont des spores, et *que c'est parce qu'ils sont portés sur des pédoncules émanant de la gaine de Schwann qu'ils sont extérieurs à cette gaine.*

Ces noyaux se rencontrent, avec une disposition identique, sur le mycélium des *Mucor*. Les figures 2, 5 et 6, planche 42, montrent ces spores pédonculées sur le mycélium du *Mucor* que j'ai isolé du bulbe rachidien d'un chien rabique, et la figure 5 sur le mycélium d'un *Mucor corymbifer*.

8° *Fructifications des fibres à myéline.*

On trouve dans les nerfs, sur les fibres à myéline même ou sur les branches qu'elles émettent, toutes les fructifications typiques des cultures de *Mucor* in vitro. Ces fructifications sont tellement caractéristiques qu'à elles seules elles établiraient l'identité entre les fibres à myéline et les filaments mycéliens de *Mucor*.

La planche 43 montre, photographiées, les diverses fructifications que l'on rencontre sur les fibres à myéline du lapin. La figure 2 montre, en *A*, pour comparaison, une fructification normale d'un *Mucor* obtenu par transformation d'une culture de tuberculose humaine.

Les figures 1 et 3, planche 43, montrent deux fibres à myéline, l'une grosse, l'autre beaucoup plus petite, portant à leur extrémité une fructification caractéristique de *Mucor* (*A*, fig. 1; *A*, fig. 3). La figure 4 montre, en *A*, une tête sporifère dont la coiffe *B* s'est détachée, et, en *C*, une autre tête fragmentée. La figure 6 montre une tête sporifère *A*, dont on distingue nettement la partie centrale arrondie, comme dans les têtes sporifères de *Mucor* (columelle); cette fructification est encore portée sur la fibre à myéline *D*, qu'elle termine, et les débris de la coiffe ou capsule existent encore en B et en C.

Dans la figure 5, planche 44, on voit trois autres têtes sporifères dont l'une, *A*, est encore attachée à la fibre à myéline qu'elle termine.

Dans la figure 1, planche 44, au milieu d'une grosse masse de fibres à myéline non dissociées, on distingue trois têtes sporifères.

La figure 3, planche 44, contient deux autres fructifications terminales du même genre.

On pourrait croire qu'il s'agit ici, non de la fructification caractéristique de *Mucor*, mais de masses germinatives émettant des fibres à myéline. Il n'en est pas ainsi, car le gonidiophore de la masse fructifère la plus caractéristique (*A*, fig. 1, pl. 43) ne possède plus de protoplasme basophile que près de cette masse, *ce qui indique que c'est bien la terminaison de la fibre et que la masse qui la termine est une fructification.*

Dans la figure 4, planche 44, on voit une ramification *C* d'une fibre à

myéline portant deux fructifications terminales de forme ovalaire, A, B. Des fructifications du même genre se rencontrent dans le tissu conjonctif et dans les interstices des faisceaux musculaires.

La figure 5, planche 43, montre une chlamydospore latérale A, d'une netteté remarquable, en voie de développement sur une fibre à myéline B du sciatique du lapin. La figure 7, planche 43, représente deux chlamydospores du même genre, développées sur deux tubes mycéliens d'un mucor isolé du cerveau d'un chien rabique, et la figure 8, planche 43, une chlamydospore pédiculée A, du même mucor. On trouve, sur les ramifications des fibres à myéline, des chlamydospores pédiculées identiques à cette chlamydospore A, et l'on en trouve fréquemment qui sont détachées de leur pédicule dans le champ de la préparation.

9° *Appendices spiralés.*

La figure 2, planche 44, montre des particularités intéressantes; en premier lieu la striation longitudinale de certaines fibres à myéline, striation identique à celle des filaments mycéliens de *Mucor*. Cette striation est due à de fines fibres mycéliennes portant latéralement une quantité innombrable de fins appendices terminés par une spore et d'autres appendices enroulés en spirale (spirilles). Ce sont ces filaments, leurs ramifications et les appendices qu'ils portent qui, par leur intrication, constituent la gaine de Schwann.

Le sarcolemme des fibres musculaires et toutes les membranes, en général, ont la même constitution.

Il existe entre les fibres à myéline de très petites masses germinatives d'où partent, en s'irradiant, un certain nombre de fins filaments couverts d'appendices spiralés et sporifères. Ces formations se retrouvent identiques dans le cerveau et la moelle épinière où elles constituent la névroglie. Les cellules névrogliques sont de petites masses germinatives donnant naissance à des filaments mycéliens ramifiés à trajet irrégulier, sinueux et couverts d'appendices sporifères et spiralés.

Les appendices spirillaires et sporifères, qui existent sur les fibres à myéline, existent également sur leurs plus fines ramifications. La planche 45 montre (Fig. 2, 3, 5) ces appendices sur les fibres à myéline de diverses grosseurs du lapin ou sur leurs ramifications.

Ces appendices existent, dans une forme identique, sur les tubes mycéliens de *Mucor* et à leur intérieur; on les retrouve également sur le mycélium des formes *Sporothricum* et sur d'autres formes gonidiennes. Les

figures 1 et 4 les montrent sur le mycélium du *Mucor truchisi* (Lucet) dont elles forment la membrane externe, homologue de la gaine de Schwann.

On remarquera, dans ces figures, quelle parfaite identité existe entre une fibre à myéline et un filament mycélien de *Mucor*, non seulement au point de vue des appendices, mais également sous le rapport de l'aspect de la gaine de myéline et du cylindre-axe.

La figure 2, planche 46, montre les mêmes appendices sur le mycélium d'une forme gonidienne *Sporothricum*. Ce *Sporothricum* (transformé dans une autre culture en *Penicilium)* a été isolé d'un kyste dermoïde teratoïde dont il était l'agent végétatif.

Ce sont les appendices spiralés du mycélium qui, détachés, constituent les spirilles ou spirochètes qu'on a considérés comme des protozoaires, agents de certaines maladies. Exemple : *Treponema pallidum*.

10b *Ramifications des fibres à myéline.*

Contrairement à ce qu'enseignent les traités d'histologie, les fibres à myéline se ramifient comme les fibres conjonctives et comme tous les filaments mycéliens des moisissures.

La figure 1, planche 46, montre les ramifications de l'extrémité d'une fibre à myéline A, et une ramification B de la fibre à myéline C, que j'ai pu suivre assez loin, au delà du point de bifurcation.

La figure 3, planche 51, montre, avec la plus grande netteté, le mode de ramification terminal des fibres à myéline par division du cylindre-axe.

Dans la figure 4, planche 46, on voit une fine branche A, issue de la gaine de myéline d'une grosse fibre, s'épanouir de suite en filaments spirillaires.

La figure 3, planche 46, montre la division d'une fibre à myéline C en deux branches, A et B. La figure 3, planche 45, concernant la même fibre, est une photographie faite avec une mise au point différente et montrant que la branche A s'épanouit immédiatement en filaments spirillaires.

Dans la figure 1, planche 47, une fibre à myéline B, du sciatique du lapin, donne naissance à une ramification A sur une saillie de la gaine de myéline; ce dispositif se retrouve identique dans la figure voisine 2 qui représente un filament mycélien B de *Mucor corymbifer* donnant naissance à la ramification A.

Les ramifications des fibres à myéline prennent très fréquemment la forme du filament A (sciatique du lapin) divisé en deux filaments B et C,

Les filaments A et C portent, étroitement accolées et plaquées contre eux, des spores D, D, portées à l'extrémité d'un court pédoncule naissant sur la gaine de Schwann. Ces filaments se retrouvent, sous une forme identique, dans l'encéphale et la moelle épinière où ils constituent les dendrites des cellules pyramidales et les arborisations des cellules de Purkinje du cervelet. Ces filaments existent, sous une forme identique, dans les ramifications mycéliennes des *Mucor*. La figure 4, planche 47, montre une des petites ramifications A de *Mucor corymbifer*, se divisant en deux branches, B, C, portant également des spores, D, D, appliquées contre les filaments.

La figure 2, planche 48, montre la ramification d'une grosse fibre à myéline du sciatique du lapin A, divisée en deux troncs, B et C ; les traits de cloisonnement sont marqués au point de division et affectent la forme qu'ils ont dans la ramification des gros filaments mycéliens de *Mucor* ainsi qu'en témoigne la figure 3 montrant la division d'un filament mycélien de *Mucor corymbifer*.

La figure 4, planche 48, montre deux ramifications, A et B, d'une fibre à myéline dont l'une, B, porte une série de varicosités en chapelet et se termine par une fructification C. Ce dispositif de varicosités en chapelet se retrouve identique sur les filaments mycéliens du type *Mucor*.

Dans la figure 5, planche 49, ce dispositif existe dans une ramification terminale de *Mucor corymbifer*.

Ces varicosités, qui peuvent être plus accentuées, sont identiques à celles qui ont été décrites sur les fibres de Remak ; celles-ci, ou au moins un grand nombre d'entre elles, sont des ramifications des fibres à myéline ; une fibre à myéline émet des ramifications sans myéline, de même qu'un gros filament de *Mucor*, muni d'une gaine de myéline, émet des filaments nus et sans gaine ; il s'ensuit que la présence ou l'absence de celle-ci ne permet pas de conclure à une différence de fonctions entre les fibres à myéline et les fibres de Remak.

Les figures 1, 2, 3, 4 de la planche 49 contiennent divers types de ramifications du mycélium des *Mucor* (1 et 3, forme *Mucor* de l'agent de la spirochétose ictéro-hémorragique ; 2, *Mucor corymbifer* ; 4, *Mucor* isolé du cerveau d'un chien rabique). On en trouvera d'autres formes dans les nombreuses figures de cet ouvrage représentant des *Mucor*. Je signale que les formes des figures 1 et 3 se retrouvent dans les ramifications des branches émanant de cellules des ganglions sympathiques.

La figure 1, planche 48, représente la forme *Mucor* d'une culture de

tuberculose bovine; elle a été reproduite pour montrer un tube mycélien A, présentant des stries transversales; un tube mycélien B, un étranglement interannulaire D, et une spore C qui représente un noyau de Schwann.

Les figures 1, 2, 3, de la planche 50, sont reproduites pour montrer comment un filament mycélien de petit calibre A, figure 3, arrive à former un gros faisceau de filaments de petit calibre. Ces trois photographies représentent le même filament A B, de la forme mucor d'une culture de tuberculose bovine, se continuant en B C, en se ramifiant, puis en C D, et formant le gros faisceau de la figure 1. En examinant ces filaments mycéliens, on distingue le cylindre-axe et la gaine externe de certains d'entre eux.

11° *Ramification du cylindre-axe dans l'intérieur de la gaine de myéline et constitution de cette gaine.*

Comme dans les fibres conjonctives, le cylindre-axe des fibres à myéline se divise en branches qui restent groupées en faisceau et lui donnent la structure fibrillaire qui est connue. La figure 3, planche 51, représente une fibre à myéline du lapin émettant ses ramifications terminales. Dans l'intérieur de la gaine de myéline, la fibre nerveuse se divise de la même façon.

Les figures 1 et 2, planche 51, montrent la même fibre A, divisée en fibrilles et présentant un étranglement interannulaire B, au niveau duquel les fibrilles se réunissent en un faisceau serré reconstituant le cylindre-axe. La figure 2 montre d'autres fibres analogues, notamment la fibre D avec sa division en fibrilles en F et un étranglement en E. Ultérieurement, ces fibres perdent leur gaine et il ne reste qu'un faisceau de fibrilles nues dont plusieurs, H, H, sont visibles sur la figure 2; rien ne les distingue plus des faisceaux de fibrilles conjonctives, étant comme elles difficilement colorables par les couleurs basiques. Ces différentes dispositions existent identiques dans les cultures in vitro des moisissures. La figure 4 montre un tube mycélien de *Mucor* A (isolé du cerveau d'un chien rabique) se divisant en formant un faisceau de fibrilles.

Les planches 50 et 52 montrent avec la plus grande netteté la ramification du cylindre-axe en fibrilles dans les filaments mycéliens de *Mucor*. Les figures 6, planche 50, et 1, planche 52, sont détachées d'une même photographie dont une portion a été agrandie dans la figure 5, planche 50 (gr. 750 D) et dans la figure 2, planche 52 (gr. 500 D).

Dans la figure 2, planche 52, la division du cylindre-axe en fibrilles est visible sur presque tous les filaments mycéliens qui la parcourent.

Le cylindre-axe du filament A (Fig. 1 et 2, pl. 52) est constitué par un groupe de fibrilles qui, comme lui, se ramifient au cours de leur trajet; il présente une série de renflements ovoïdes en chapelet, C, C, déjà signalés antérieurement. Ces renflements paraissent correspondre aux points de ramification principaux ou aux points d'émission des plus gros rameaux; ils existent sous une forme identique dans les fibres nerveuses à myéline.

La figure 5, planche 51, montre un faisceau de fibres à myéline du lapin dont plusieurs présentent ces renflements en chapelets A, A, A.

La figure 2, planche 52, montre deux filaments mycéliens âgés D, E, présentant la striation longitudinale de la membrane qui a été décrite sur les fibres à myéline.

La figure 5, planche 51, montre également des filaments mycéliens âgés d'un *Mucor* indéterminé.

L'examen comparatif d'un filament mycélien de *Mucor* (D, D, fig. 5, pl. 50) et d'une fibre à myéline du sciatique du lapin (D, D, fig. 4, pl. 50) fait apparaître la constitution de la fibre nerveuse à myéline; le cylindre-axe émet une multitude de branches perpendiculaires à son axe, fines et courtes, très ramifiées et dont chaque ramification porte une fine spore ronde. La gaine de Schwann est constituée par d'autres branches du cylindre-axe, signalées plus haut, naissant à angle aigu et formant la membrane externe par leurs ramifications couvertes d'appendices et étalées *sur un seul plan*. Les petites branches perpendiculaires, décrites plus haut, poussent leurs ramifications jusqu'à la gaine de Schwann avec laquelle elles s'intriquent et à la formation de laquelle elles contribuent en constituant en même temps une carcasse de soutènement de la fibre. Ainsi donc, entre le cylindre-axe et la gaine de Schwann, formée par ses ramifications obliques à long trajet, existe un espace dans lequel se ramifient et s'épanouissent les fines branches perpendiculaires [1].

Résumant ces observations, nous voyons que les fibres nerveuses à myéline sont identifiées, jusque dans leurs plus minimes détails de structure, avec des filaments mycéliens de *Mucor*.

1. Ces fines branches perpendiculaires constituent les corps qui, vus partiellement sur des coupes transversales, ont été appelés par Nageotte « mitochondries de la gaine de myéline ».

Les fibres de Remak, qui se ramifient comme les fibres conjonctives, sont également des filaments mycéliens de moisissures.

En cherchant soigneusement dans un gros tronc nerveux comme le sciatique, en y analysant tous les éléments qu'on y rencontre, on n'arrive pas à y trouver un seul élément qui ne soit pas identifiable avec un élément de moisissure. Le sciatique est constitué en totalité :

1° Par des fibres à myéline.

2° Par des fibres de Remak.

3° Par des éléments du tissu conjonctif.

4° Par d'autres éléments isolés, masses germinatives de diverses tailles et spores de différentes dimensions.

Or, tous ces éléments sont constitués par la végétation de moisissures; il n'y a aucun doute à garder à ce sujet.

Nous devons donc conclure :

1° Que ces éléments de moisissures, qui sont de nature végétale, remplissent le rôle de conducteurs nerveux et relient les organes terminaux aux centres nerveux.

2° Ou que ces éléments sont parasites et ne jouent aucun rôle dans les phénomènes de conduction nerveuse.

J'ai cherché si d'autres éléments peuvent exister dans les nerfs et y jouer le rôle de conducteurs. J'ai pensé que ce rôle pouvait être rempli par la gaine lamellaire et la gaine de Henlé qui va se confondre avec le sarcolemme des fibres musculaires. Or, cette gaine est elle-même constituée par de fines ramifications des fibres mycéliennes qui viennent d'être décrites.

Existe-t-il entre les fibres nerveuses une substance inconnue remplissant le rôle conducteur ? Je n'ai pas pu en déceler la présence.

Ainsi, le nerf est de même nature que le tissu conjonctif; tous deux sont constitués par des éléments de moisissures.

Les résultats acquis jusqu'ici impliquent que, si la fibre nerveuse à myéline est un filament mycélien de *Mucor*, la cellule nerveuse des centres d'où elle émane doit être aussi une cellule ou organisme de *Mucor*. S'il est démontré que cette cellule est d'une autre nature, il en résultera que la fibre à myéline ne peut pas être une fibre nerveuse.

L'observation nous conduit donc à une nouvelle étude, inévitable, des éléments fondamentaux des centres nerveux et de leur nature.

III. Etude des éléments anatomiques fondamentaux des centres nerveux.

Le but de cette étude était de déterminer si, parmi les éléments anatomiques divers que contient un fragment de substance grise ou blanche des centres nerveux, il en existe qui ne possèdent pas les caractères des éléments des moisissures. J'ai examiné à ce point de vue la substance grise et la substance blanche de la moelle épinière des hémisphères cérébraux et du cervelet.

Etude des éléments anatomiques de la moelle épinière.

Les observations ont été faites sur des préparations obtenues de la façon suivante : Un petit morceau de la substance grise ou blanche de la moelle est placé et écrasé entre deux lames de verre qu'on fait ensuite glisser l'une sur l'autre pour les séparer. On laisse sécher, on colore au dahlia, puis on lave à l'eau tiède pour enlever l'excès de colorant. On trouve dans ces préparations des cellules nerveuses affectant, dans la moelle épinière du bœuf, les différentes formes photographiées dans les planches 53 (Fig. 1 à 8) et 54 (Fig. 3 et 4).

L'examen de ces cellules, à un fort grossissement, montra qu'elles sont des périthèces de moisissures; comme ceux-ci, elles sont constituées par le croisement de plusieurs filaments mycéliens émettant des rameaux qui forment, par leurs ramifications, un tissu aréolaire très fin. Dans le centre du périthèce ces filaments s'enroulent en peloton pour former une masse sphérique ou ovoïde dans laquelle se forment de grosses spores. Cette masse centrale est celle que les histologistes ont appelée noyau de la cellule (Fig. 1, 2, 5, 6, 8, pl. 53). Pour se rendre compte de cette constitution le lecteur devra examiner les figures à la loupe.

Un premier examen des cellules représentées dans la planche 53 montre qu'elles ont des formes très variées, on peut même dire quelconques; on se rend compte qu'aucune loi ne régit ces formes. C'est également ce qu'on remarque dans les périthèces des moisissures cultivées in vitro. *Leur forme est quelconque parce qu'elle n'est déterminée que par le hasard de la rencontre des filaments mycéliens qui les constituent.* C'est pour cette raison que certaines cellules nerveuses de la moelle affectent des formes si bizarres (Fig. 4, pl. 53; fig. 4, pl. 54).

En examinant à la loupe les figures 2, 6, 7, 8, planche 53 et 4 planche 54, on constate :

1° Que les filaments mycéliens formateurs du périthèce se divisent, en y entrant, en filaments qui se ramifient à leur tour et portent de fines spores pédonculées (Fig. 2).

2° Que le noyau central est formé de grosses granulations (Fig. 2) identiques à celles qui sont éparses dans les figures 6 et 8.

3° Que des spores pédonculées, identiques à ces granulations sont encore adhérentes aux filaments mycéliens (Fig. 3, 7, pl. 53; fig. 4, pl. 54) qui leur donnent naissance.

4° Que certains filaments mycéliens portant des spores entrent dans la constitution des cellules multipolaires (Fig. 7, pl. 53).

Le figure 3, planche 54, représente un gros tronc mycélien A, détaché de ses connexions et émettant de nombreux rameaux latéraux; c'est sûrement un tronc mycélien, car on remarque la formation de spores par les rameaux qu'il émet. Or, trois des branches qui naissent sur ce tronc mycélien constituent, presque aussitôt après leur naissance, une cellule multipolaire caractéristique A. La planche 55 représente un autre tronc mycélien unique de dimensions considérables, émettant de nombreux rameaux dont on voit les ramifications étalées. En examinant avec soin, à la loupe, toutes les parties de la figure, on y trouve les attributs de la végétation mycélienne. On y remarque, en outre, qu'en certains points se sont formées des cellules multipolaires de différentes tailles. Celles-ci sont donc des périthèces formés par le gros tronc mycélien en vue de l'élaboration de spores.

Ces différentes observations permettent d'affirmer que les cellules multipolaires de la moelle épinière sont constituées par des filaments mycéliens enchevêtrés; elles sont donc des périthèces d'une moisissure.

De nouvelles observations, faites sur une coupe transversale de la moelle épinière du chat imprégnée au nitrate d'argent, vont permettre de vérifier cette conclusion.

Les planches 56 et 57 contiennent la photographie des régions de la moelle étudiées. On y retrouvera les cellules nerveuses dont les photographies sont reproduites dans les planches 58 et 59.

Une cellule nerveuse de forme caractéristique et dont tous les éléments, très nets, très distincts, peuvent être étudiés à la loupe, est contenue dans la figure 5, planche 58. Six fibres nerveuses, constituées chacune par un faisceau de fibres élémentaires, la constituent par l'enchevêtrement de celles-ci. Ces fibres élémentaires sont des filaments mycéliens, car, examinés à la loupe, on les voit émettre sur leur trajet de

courts appendices, spiralés ou non, terminés par une fine spore ronde. Un certain nombre de ces filaments s'enroulent pour former le peloton mycélien central considéré comme le noyau de la cellule nerveuse. En réalité, l'enroulement circulaire des filaments n'existe qu'à la périphérie du peloton, formant comme une coque enveloppant la partie centrale; celle-ci est constituée par des fibres ondulées émanant des filaments de la coque, contournées dans tous les sens, enchevêtrées, et portant de fines spores. Cette constitution de la partie centrale est visible dans une jeune cellule placée au centre de la figure 3, planche 58. Dans les cellules plus âgées, la partie centrale du noyau s'est transformée ; les filaments mycéliens ont en grande partie disparu et sont remplacés par de grosses spores basophiles ovales (A, fig. 5, pl. 58) ayant environ 5 μ de long sur 2 μ 1/2 à 3 μ de large. L'ensemble de cette constitution du noyau est visible nettement sur les figures 3, 4, 5, planche 58, et 2, 3, 4, planche 59; les figures 2 et 3, planche 59, montrent cette constitution avec autant de netteté que la cellule qui vient d'être décrite; dans les figures 3, planche 59, et 4, planche 58, notamment, on distingue le trajet des fibres élémentaires des fibres nerveuses formatrices de la cellule et on les voit parvenir à la coque pour la constituer par enroulement.

Les fibres élémentaires qui n'entrent pas dans la constitution de la coque émettent des branches dont les fines et multiples ramifications sont couvertes de petits appendices, spiralés ou non, tous terminés par une fine spore sphérique, et constituant un fin tissu aréolaire (Fig. 1 et 2, pl. 59) occupant tout l'espace de la cellule autour du noyau. *Le protoplasme de la cellule nerveuse* (comme celui de toute cellule en général) *est donc constitué par ce fin tissu aréolaire de nature mycélienne et par la substance aqueuse contenue dans ses mailles.*

Les mitochondries, éléments qui ont été décrits sous des formes très variables, sont les fines spores dont sont couverts les filaments mycéliens constituant le tissu aréolaire, les appendices qui les portent ou des fines ramifications mycéliennes elles-mêmes, vues seulement, dans les coupes, sur une courte portion de leur trajet.

Ainsi, en s'en tenant strictement aux faits, les cellules nerveuses multipolaires et mêmes bipolaires (Fig. 4, pl. 59), figurées dans les planches 58 et 59 sont constituées par un enchevêtrement de filaments mycéliens, formant une coque mycélienne sphérique ou ovoïde dans laquelle naissent des spores *et ayant pour but la formation de ces spores. Ce sont donc des périthèces de moisissures.*

Une nouvelle confirmation sera fournie plus loin par l'exposé des formes des périthèces dans les moisissures et la reproduction, dans celles-ci, des formes et de la constitution caractéristiques des cellules nerveuses multipolaires des centres nerveux.

La constitution et la nature de ces éléments fondamentaux étant établie, il reste à déterminer la nature des autres éléments qu'on observe dans la moelle, fibres, masses d'agglomération, granulations, etc.

Antérieurement, nous avons déjà examiné les gros troncs et les fibres nerveuses; on trouve sur leur trajet des dilatations mycéliennes, des marques de segmentation, et d'autres éléments caractéristiques des moisissures : des spores de diverses grosseurs.

Dans la substance blanche préparée par écrasement, on observe ces divers éléments : certains filaments se terminent par de grosses spores ou fructifications sphériques de 6 à 8 μ de diamètre (Fig. 3, pl. 60); des fructifications identiques se remarquent (Fig. 3, pl. 60) dans une moisissure obtenue par culture de la substance cérébrale d'un chien rabique [1]. Enfin, quand on suit les fibres nerveuses ou les branches qu'elles émettent on voit qu'elles se divisent à leurs extrémités en fines branches terminées en spirales et couvertes sur leur trajet de petits appendices sporifères spiralés ou de spores courtement pédiculées (A, fig. 1 et 2, pl. 60). Ces rameaux et appendices spiralés forment, par leur enchevêtrement, un tissu aréolaire qui remplit les espaces compris entre les fibres et les cellules nerveuses.

Ce sont ces fins filaments spiralés et leurs spores (zymospores) qui constituent la lécithine qu'on extrait des centres nerveux. En réalité, on extrait un mélange de divers corps auxquels la lécithine est mélangée.

On constate en outre, dans les préparations par écrasement, des masses d'agglomération formées par les spores décrites plus haut; certaines émettent des filaments mycéliens qui précisent leur nature (Fig. 1, pl. 73).

Existe-t-il dans la moelle épinière d'autres éléments qui ne présentent pas des attributs des moisissures ? Sur les préparations par écrasement, je n'en ai pas trouvé; d'autre part, en examinant sur les coupes minces de moelle, imprégnées au nitrate d'argent, de nombreux champs micros-

1. Cette moisissure fut reconnue comme étant une forme gonidienne de la moisissure organique de la carotte, et l'agent pathogène de la rage.

copiques tels que ceux dont les photographies sont incluses dans les figures 1 et 2 de la planche 54, on n'en trouve pas davantage. Dans tout élément étudié suffisamment, on retrouve la liaison avec la moisissure dont il émane.

De ces observations, il résulte que la moelle épinière ne contient que des éléments de moisissures, éléments à des états divers attestant l'évolution de celles-ci.

En face d'un tel résultat, il était nécessaire de rechercher si, dans les moisissures in vitro, on trouve des éléments identiques aux cellules multipolaires.

J'ai photographié les diverses formes des périthèces d'une moisissure banale, non fructifiée, recueillie sur les cheveux d'un malade atteint de microsporie et cultivée sur gélose. Ces formes sont contenues dans les planches 61, 62, 63. On constate dans ces planches :

1° Que les formes de périthèces de moisissure sont identiques à celles des cellules multipolaires de la moelle épinière.

2° Que ces formes n'ont rien de caractéristique et résultent, comme celles des cellules multipolaires, du hasard de la rencontre des filaments mycéliens qui leur donnent naissance.

3° Que leur taille est très variable, comme celle des cellules multipolaires.

En examinant comparativement les périthèces A, figure 1, planche 61, A, figures 2, 3, 4, planche 62 et les cellules multipolaires contenues dans les planches 56 et 57, on n'y trouve aucune différence essentielle.

Certaines cellules multipolaires de la moelle ont une forme sphérique (Fig. 5, pl. 59). Dans la moisissure dont il est question ici, existaient de nombreux périthèces de même forme (Fig. 2, 5, 6, 7, 9, pl. 63); ces figures montrent que le périthèce se forme fréquemment, par enroulement d'un ou plusieurs filaments (Fig. 4, 5); l'un de ces périthèces (Fig. 1, pl. 63) est observé au moment même de sa formation. Un autre (Fig. 6) montre dans la partie centrale plus claire le tissu aréolaire et plusieurs spores, dont une grosse ovale, formées dans ce tissu.

La figure 5, planche 62, contient la photographie d'un périthèce de la moisissure agent du paludisme, cultivée in vitro. Ce périthèce, formé par quatre filaments, A, E, F, G, a été désorganisé par les manœuvres de la préparation; en l'examinant à la loupe, on y retrouve : la coque du

noyau formée par enroulement de filaments, les grosses spores rondes (K) contenues dans cette coque; le tissu aréolaire entourant la coque; les nombreux appendices sporifères très petits, spiralés ou non, qui couvrent les filaments formateurs de ce tissu.

Ces observations prouvent que, dans les cultures de moisissures in vitro, existent des formations (périthèces) identiques aux cellules multipolaires des centres nerveux.

Les faits observés impliquent donc nécessairement la conclusion suivante, si inadmissible qu'elle paraisse :

Tous les éléments anatomiques de la moelle épinière, fibres et cellules nerveuses, sont des éléments de moisissures végétant dans cet organe et celui-ci ne contient pas d'éléments figurés d'une autre nature.

Si la moelle épinière a bien cette nature, on doit, en étalant la pulpe de cet organe sur des milieux de culture artificiels, obtenir les formes gonidiennes des moisissures qui y végètent. L'expérience vérifie ce fait. En cultivant la pulpe de la substance de l'encéphale ou de la moelle épinière, on obtient ces formes gonidiennes variées appartenant à une seule espèce de moisissures.

De plus, en examinant certaines de ces formes, on y trouve des périthèces semblables aux cellules multipolaires des centres nerveux.

La planche 64 contient une série de photographies d'une moisissure obtenue par culture de la substance grise des hémisphères d'un enfant mort-né. L'examen à la loupe des périthèces montrera leur identité avec les cellules multipolaires des centres.

Ces observations, qui concordaient avec les précédentes faites sur les nerfs et le tissu conjonctif, constituaient une énigme troublante dont la solution exigeait de nouvelles observations sur les éléments anatomiques de l'encéphale.

Etude des éléments anatomiques des hémisphères cérébraux.

L'examen des figures représentant dans les traités d'histologie les divers éléments anatomiques du cerveau permet déjà, à lui seul, de conclure qu'ils sont des éléments de moisissures. Il est peu de figures du *Traité d'Histologie* de Ramon y Cajal, par exemple, qui ne permette pas cette identification.

Je cite seulement quelques exemples pris dans différents recueils :

Les cellules pyramidales de l'écorce cérébrale du chat, représentées dans les figures 359, 364 du *Traité d'Histologie* de Ramon y Cajal, sont des éléments de moisissures en végétation reconnaissables aux varicosités des dendrites (dilatations mycéliennes, chlamydospores intercalaires) et aux appendices latéraux que portent les filaments mycéliens (Fig. 2 et 3, pl. 65). Ces appendices affectent une forme identique aux fructifications de la forme gonidienne monostérygmate des moisissures.

Les figures 342, 354, 372, 374 de ce même traité montrent l'identité des grandes cellules pyramidales de l'écorce cérébrale et des cellules multipolaires de la substance grise de la moelle épinière; comme ces dernières, elles sont des périthèces de moisissures formés par l'intrication de filaments mycéliens.

La figure 184 du *Traité d'Histologie* de Prenant représente une cellule de Purkinje du cervelet (Fig. 3, pl. 65); cette cellule est constituée par une grosse masse germinative donnant naissance à un gros tronc mycélien abondamment ramifié, portant à l'extrémité de ses branches des appendices sporifères spiralés ou non, caractéristiques des extrémités terminales des filaments mycéliens des moisissures.

Le figure 430 du *Traité d'Histologie* de Ramon y Cajal, représentant une coupe de la vésicule cérébrale d'un urodèle, contient, dans tous ses éléments, la preuve de leur nature; une partie de cette figure, agrandie (Pl. 66), montre avec netteté la forme des appendices des rameaux des cellules nerveuses; ce sont bien les fructifications de la forme gonidienne monostérygmate. Les granulations portées à l'extrémité des appendices sont des spores; détachées, elles constituent la multitude de corpuscules de même taille que contient la substance nerveuse.

Passons maintenant à l'observation directe des éléments anatomiques. Elle a été faite sur des préparations obtenues en écrasant entre deux lames de verre un fragment de substance grise ou blanche, et faisant ensuite glisser les lames l'une sur l'autre pour les détacher.

Dans de telles préparations de la substance grise des hémisphères, colorées par le dahlia, on observe :

1° Des éléments constitués par une masse de forme variable émettant des filaments très ramifiés : ce sont les cellules de l'écorce cérébrale, notamment les cellules pyramidales.

2° De nombreuses granulations de 0 μ 3 à 1 ou 2 μ, et des corps sphériques plus gros de taille variable ; le plus grand nombre a de 8 à 12 μ; certaines sont ovoïdes.

Cellules de l'écorce cérébrale.

Tous ces éléments présentent des caractères communs qui permettent de les identifier facilement : les filaments qu'ils émettent portent des varicosités ou dilatations mycéliennes, des spores basophiles plates étroitement accolées contre eux; ils se ramifient et certaines de leurs branches portent à leur extrémité des spores ou fructifications de diverses tailles; ils portent sur leur trajet des appendices sporifères courts, droits ou spiralés, terminés par une petite spore ronde.

Prenons comme exemple la cellule pyramidale de l'écorce cérébrale du mouton contenue dans la figure 1, planche 67. Le corps de cette cellule est situé au bas de la figure, on le trouve facilement en suivant à la loupe le filament B; celui-ci, abondamment ramifié, émet des branches qui portent : soit des fructifications rondes ou ovales de 8 à 12 μ à leur extrémité; soit des spores plus petites de 1 ou 2 μ environ; soit encore des spores de 0 μ 3 à 0 μ 6 portées à l'extrémité des appendices spiralés des fines ramifications.

On constate, en outre, en suivant les filaments mycéliens, que les varicosités ou dilatations sont souvent réelles, mais aussi que l'apparence de varicosités est donnée par la présence de spores externes aplaties, ovales, basophiles, naissant sur les filaments et étroitement accolées contre eux; elles sont pédiculées et, si la coloration est suffisante, on peut suivre ce pédicule jusqu'à sa naissance. Il a été montré, antérieurement, que les filaments mycéliens de mucor émettent des branches présentant le même aspect, dû à des spores de même forme accolées contre elles (Fig. 4, pl. 47).

Les cellules pyramidales sont donc des masses germinatives de moisissure donnant naissance à des arborisations mycéliennes qui constituent les dendrites de la cellule. Ces dendrites n'ont pas une forme simple comme on pourrait le croire d'après les figures données dans les traités d'histologie; leurs extrémités se divisent en une multitude de rameaux fins, ondulés, portant des appendices sporifères spiralés ou non, tous terminés par une fine spore, constituant par leur intrication le tissu de la substance grise.

Les arborisations mycéliennes portent en outre, à l'extrémité de certains rameaux, des formations pyriformes de 30 à 35 μ de large en moyenne sur 70 à 80 μ de long; il existe deux formations de ce genre placées côte à côte en E; elles sont connues et décrites sous le nom de

boules encapsulées (Ramon y Cajal, Nageotte); leur structure sera analysée plus loin.

Certaines cellules pyramidales ont une végétation très développée; une seule des ramifications C du rameau rompu A, figure 1, planche 68, a près d'un millimètre de long.

De cette analyse, il résulte que les éléments fondamentaux de l'écorce cérébrale, les cellules pyramidales, appartiennent à une moisissure végétant dans le cerveau. Les corps arrondis de 8 à 12 μ ou les granulations plus petites isolées, qui sont innombrables dans les préparations, sont aussi facilement identifiables, car on en trouve un grand nombre encore portées sur les arborisations qui leur ont donné naissance; leur origine est aussi facile à reconnaître que les pommes tombées à terre sous le pommier qui les a formées.

L'examen de la substance blanche des hémisphères fournit des indications semblables à celles que nous avons obtenues par l'examen de la substance blanche de la moelle épinière. Tous les éléments peuvent rapidement y être reconnus comme appartenant aux moisissures.

L'examen de toute autre région conduit à la même conclusion. Si l'on examine par exemple le corps strié, on y trouve des éléments de grande taille identiques, comme structure, aux cellules pyramidales de la substance corticale. Les figures 1 et 2, planche 68, représentent une énorme cellule du corps strié; la masse germinative ou corps de la cellule, désorganisé par l'écrasement, est située dans la figure 1; les branches disloquées sont éparses dans la figure 2; l'une d'elles a, d'un bout à l'autre, une longueur d'un millimètre et demi; la cellule pouvait donc s'étendre sur une longueur de 3 millimètres, la figure n'en contenant qu'une partie; on y reconnaît assez l'identité de végétation avec une cellule pyramidale, pour qu'il soit inutile de la décrire.

. . . . . .

De ces observations, il faut conclure que tous les éléments figurés que contiennent les hémisphères cérébraux, depuis les plus gros jusqu'aux fines granulations, sont des éléments d'une moisissure végétant dans le cerveau.

La culture sur gélose de la pulpe cérébrale des hémisphères de différents individus de même espèce donne naissance à des formes gonidiennes diverses appartenant à une seule et même espèce, et identiques à celles que l'on obtient en cultivant la pulpe de la moelle épinière où le tissu conjonctif.

Etude des éléments anatomiques du cervelet.

C'est sur les éléments de la substance grise que porteront les observations, la substance blanche ne m'ayant pas fourni des indications différentes de celles qui ont été obtenues dans l'étude de la substance blanche de la moelle épinière. Comme pour les hémisphères cérébraux, l'étude a été faite sur des préparations par écrasement.

Voici la nomenclature des éléments observés :

1° Des cellules de Purkinje. La figure 1, planche 69, représente l'une de ces cellules émanant d'un sclérote allongé de forme irrégulière. Le gros tronc émis par ce sclérote se ramifie abondamment en un certain nombre de rameaux; certains, longs, continuent leur trajet; d'autres, courts, se divisent en un grand nombre de fins filaments ondulés formant une houppe et couverts de fins appendices sporifères spiralés.

Ce qui a été exposé antérieurement pour la végétation des cellules pyramidales s'applique également à la végétation des cellules de Purkinje qui s'identifient à l'aide des mêmes caractères. Outre la différence de leur forme, les cellules de Purkinje se distinguent des cellules pyramidales de l'écorce cérébrale par le fait qu'elles ne portent pas de fructifications arrondies et basophiles de 8 à 12 μ; elles ne portent que des spores rondes basophiles de 4 à 6 μ. Cette remarque, qui s'applique aux divers éléments du cervelet, les différencie nettement de ceux des hémisphères cérébraux. Les figures 1 et 2, planche 70, contiennent les photographies de rameaux mycéliens des éléments du cervelet sur lesquels les varicosités peuvent être étudiées avec sûreté à la loupe. On y verra que, souvent, la varicosité est déterminée par l'accolement au filament d'une spore aplatie naissant sur son trajet. En effet, des spores de même forme existent isolées en bas de la figure, et d'autres, décollées légèrement du filament, y sont encore adhérentes par leur pédicule.

2° De nombreux fragments de la végétation des autres catégories de cellules du cervelet, diverses formes des éléments observés sont représentés dans les figures 2 et 3, planche 69; figures 1, 2, 3, 4, planche 70, et figure 1, planche 71. Ce sont, pour la plupart, des parties de la végétation mycélienne détachées du sclérote originel; cette végétation s'étend loin de ce sclérote, à 1 ou 2 millimètres au moins, ainsi que le montrent les figures 1, planche 71, et 2, 3, planche 69, ceci indépendamment de longues fibres qu'il peut envoyer jusqu'au bulbe rachidien par exemple. Certains éléments (Fig. 4, pl. 70) sont constitués par un sclérote allongé,

de forme irrégulière, émettant de gros troncs mycéliens; ces éléments ne peuvent pas apparaître dans des coupes minces de l'organe, étant généralement sectionnés dans une direction oblique par rapport à leur axe longitudinal. Les éléments mycéliens qu'ils émettent les identifient facilement.

3° Un élément très remarquable, mais dont les échantillons sont très peu nombreux dans les préparations, est représenté dans la figure 3, planche 70. Il est constitué par une masse germinative ou sclérote rond ou ovalaire, basophile, émettant un grand nombre de filaments mycéliens très longs, droits, basophiles, pour la plupart non ramifiés et d'autres filaments plus petits, ramifiés, portant à leur extrémité des appendices sporifères spiralés.

4° Des boules encapsulées. Dans la plupart des éléments du cervelet, la végétation mycélienne porte de nombreuses formations pyriformes ayant environ 70 μ de long sur 30 à 35 μ de large (Fig. 1, pl. 71). Ces formations déjà décrites sous le nom de boules encapsulées (Ramon y Cajal, Nageotte) naissent à l'extrémité d'un seul filament et sont constituées par sa division en fins rameaux flexueux (A, B, fig. 2, pl. 71) qui se recourbent pour donner à l'élément sa forme de poire (Fig. 1 et 2, pl. 72). Ces rameaux et leurs propres ramifications portent des appendices sporifères et constituent un tissu aréolaire au milieu duquel se forme une grosse spore unique : la boule; celle-ci, fortement basophile, de 12 μ de diamètre, résulte de la fusion des spores basophiles formées sur les filaments mycéliens qui l'entourent. C'est là le mode de formation des périthèces et de leurs spores (Fruchtkörper). Il est curieux de constater que cette grosse spore a justement la dimension des spores si nombreuses dans le cerveau et qui m'ont d'abord paru naître directement à l'extrémité des filaments mycéliens sans passer par la formation en poire; si l'on examine à la loupe la figure 1, planche 67 (substance grise des hémisphères cérébraux), on voit cependant que certaines spores de 12 μ en formation sont peu colorées au début et contiennent à leur centre une petite spore de 3 à 4 μ; elles ont donc à ce moment le type de petites boules encapsulées de 12 μ et la spore centrale arrive à occuper tout l'espace de la formation. Il y a donc, dans la substance grise corticale des hémisphères, une infinité de ces petites boules encapsulées de 12 μ qui deviennent totalement basophiles; j'ai pu les observer en parfait état sur les filaments mycéliens des cellules pyramidales de l'écorce cérébrale du lapin (A, fig. 2, pl. 67).

La masse basophile centrale des grosses boules encapsulées du cervelet augmente-t-elle de volume et finit-elle par occuper tout l'espace de la formation pour devenir une masse germinative ou sclérote, point de départ d'une nouvelle végétation ? Cette hypothèse est rendue bien probable par le fait suivant : en dehors de la spore principale de 12 μ que contiennent les boules encapsulées, elles forment d'autres spores, quelques-unes assez grosses (3 à 5 μ, Fig. 2, 3, 5, pl. 72) et, d'autre part, certaines boules encapsulées deviennent si fortement basophiles dans leur totalité qu'on ne distingue plus nettement leur contenu (Fig.3, pl. 72).

5° Outre les boules encapsulées, un même élément peut donner naissance à des périthèces de forme sphérique (Fig. 2, pl. 71, et fig. 6, pl. 73) portés à l'extrémité d'un filament mycélien d'assez gros diamètre et constitués par l'enroulement de ce pédoncule; l'un de ces périthèces est contenu dans la planche 71 près de la marge droite de la figure 2; un autre, contenu dans la figure 6, planche 73, est formé par l'enroulement, assez visible à la loupe, du filament qui le constitue. Ces filaments enroulés forment des spores qui germent dans l'intérieur même du périthèce et lui donnent l'aspect échinulé quand les filaments mycéliens commencent à apparaître à l'extérieur; plusieurs de ces périthèces, détachés, existent dans les figures 4 et 5, planche 73. L'un d'eux (Fig. 5) est en voie de formation; ces périthèces deviennent donc des masses germinatives ou sclérotes.

Le mode de formation de ces périthèces, étudié dans les moisissures cultivées in vitro, est représenté dans les figures 1 à 5, planche 63; un autre, complètement formé, est représenté dans la figure 8, planche 73. Ces périthèces, de forme sphérique, peuvent être groupés dans un seul étage de cellules; ce sont les éléments que Ramon y Cajal a appelés glomérules (B, fig. 430, Ramon y Cajal, *Histologie du système nerveux)*.

6° La figure 3, planche 73, contient un groupe de spores en germination constituant chacune une cellule névroglique en formation.

L'analyse de ces éléments suffit pour les identifier. Il n'est néanmoins pas inutile de montrer que, dans l'organisme, des éléments de moisissure *végètent sous une forme qui ne diffère pas de celles qu'ils affectent dans les cultures in vitro sur des milieux artificiels.* Les fibres mycéliennes, telles que celle qui est représentée dans la figure 2, planche 74, ne sont pas rares dans les cultures de moisissure in vitro; tout le long de leur trajet, on retrouve les marques transversales très nettes du cloisonnement mycélien.

Enfin, dans d'autres préparations, l'observateur a sous les yeux des filaments mycéliens de *Mucor* des plus caractéristiques. La figure 1, planche 74, montre une grosse fibre nerveuse A de la substance grise du cervelet du mouton, ayant 20 μ de largeur; elle est constituée par un faisceau de fibres secondaires; l'étranglement qu'elle porte est dû à la torsion sur son axe de la partie supérieure de la fibre; mais elle émet un filament B portant sur son trajet des dilatations dont l'une C en forme de toupie est caractéristique; on verra deux dilatations identiques placées sur le trajet du filament B (Fig. 3, pl. 34) émanant d'un gros filament mycélien du *Mucor* obtenu par culture du vibrion cholérique (vibrion de Bologne. Institut Pasteur).

On en trouvera d'autres exemples nombreux dans la planche 25 et un autre dans la figure 1, planche 39 (forme *Mucor* de la tuberculose humaine ou de la moisissure organique de l'homme).

Un gros tronc mycélien du type *Mucor* contenu dans la figure 3, planche 34, se divise à sa partie supérieure en un certain nombre de branches qui ont une forme identique à celle des filaments des dendrites des cellules pyramidales des hémisphères, aux rameaux des cellules de Purkinje, etc.

On verra enfin, par l'examen à la loupe de la figure 3, planche 74, que, dans le cervelet, les spores de 5 à 6 μ naissent, sans aucun doute possible, à l'extrémité de filaments mycéliens naissant sur d'autres qui portent des appendices sporifères spiralés.

Les fines spores portées sur les appendices spiralés constituent les zymospores ou ferments du tissu nerveux. De l'eau, contenant une parcelle de tissu cérébral broyé, étant examinée à un fort grossissement entre lame et lamelle, on voit que ces zymospores, formées par les appendices spiralés, possèdent le mouvement brownien.

Voulant pousser plus loin encore l'identification de toutes les formes observées, j'ai photographié et exposé :

1° Dans la planche 73 (Fig. 2), une fructification de *Mucor* dont les spores germent à l'intérieur de la capsule (identité avec les périthèces des figures 5 et 6).

2° Dans la figure 9, planche 73, des boules encapsulées naissant sur la moisissure obtenue par culture des divers tissus du rat.

3° Dans la figure 6, planche 72, des boules encapsulées formées par la moisissure obtenue par culture d'un cancer de l'utérus.

4° Dans la figure 7, planche 72, une moisissure obtenue par culture

d'un fragment de tissu de poumon humain tuberculeux; elle montre la formation de spores identiques à celles que nous avons constatées dans le tissu conjonctif des nerfs et dans les centres nerveux. Elle forme un périthèce par enroulement d'un filament mycélien.

Nous sommes maintenant en possession d'éléments suffisants pour porter un jugement.

Dans les organes les plus essentiels d'un animal, nerfs, moelle épinière, hémisphères cérébraux, cervelet, tous les éléments figurés sont constitués par la végétation d'une moisissure.

Ce point est démontré avec des preuves si multiples et si probantes qu'aucun doute ne peut être conservé; l'exactitude du fait se vérifie par la preuve *matérielle* définitive : l'obtention très facile de la moisissure qui constitue les éléments anatomiques des centres nerveux en ensemençant un milieu de culture avec la pulpe cérébrale.

Mais, si la nature des éléments anatomiques qui constituent le système nerveux est établie avec certitude, aucun fait ne démontre directement que ce sont bien ces éléments anatomiques qui remplissent les fonctions nerveuses; ces fonctions ne pourraient-elles pas être remplies par une substance non organisée remplissant les espaces compris entre les éléments figurés ? Les connaissances physiologiques actuelles, les relations qui existent entre la dégénérescence des éléments et la perte des fonctions nerveuses, rendent bien improbable une telle hypothèse.

Il était cependant nécessaire d'établir qu'il existe une relation de cause à effet entre les éléments des moisissures et les phénomènes physiologiques dont les centres nerveux ou d'autres organes sont le siège.

Je pensai que je pouvais obtenir cette preuve en étudiant les muscles. Ces organes contiennent, dit-on, une substance albuminoïde contractile, la myosine, affectant dans les fibres musculaires une disposition physique très spéciale; un organe de transmission très spécial des excitations commande leur activité : c'est l'arborisation ou plaque motrice terminale des fibres nerveuses.

Je commençai donc cette étude en vue de rechercher si les moisissures, dont j'avais constaté la présence dans les centres nerveux et dans les nerfs, jouent un rôle dans la contraction musculaire.

IV. Etude des plaques motrices terminales.

Mes observations ont porté sur les terminaisons des nerfs dans les muscles de la couleuvre et dans ceux des mammifères; elles ont été faites sur des préparations obtenues soit par écrasement entre deux lames, soit par dissociation, ou encore par dissociation dans l'eau salée suivie d'écrasement. Il est indispensable, pour cette étude, d'examiner comparativement des préparations colorées par les couleurs basiques et d'autres imprégnées par le nitrate d'argent ou l'or.

Plaques motrices terminales des muscles de la couleuvre.

Nous examinerons ces arborisations dans une préparation imprégnée par l'or; leur forme est connue, il s'agit seulement ici de préciser leur constitution et de déterminer leur nature. La planche 75 montre deux de ces arborisations photographiées à un grossissement de 610 diamètres, à gauche, et de 1100 diamètres, à droite.

La fibre nerveuse descend obliquement sur l'arborisation et se divise en plusieurs branches, dans la figure 1, avant de l'atteindre; la plaque motrice doit donc comprendre, ici, plusieurs arborisations terminales secondaires. Dans la figure 3, la fibre nerveuse se ramifie d'emblée en une seule arborisation terminale.

La constitution de l'arborisation peut être étudiée avec assez de netteté dans les figures 3 et 4; pour la constituer, la fibre nerveuse se divise ou s'épanouit en un certain nombre de rameaux, 5 ou 6 ou plus, constitués, soit par une série de gros articles placés bout à bout, soit par un mince filament portant, après un certain trajet, une série de masses ovales placées bout à bout; ces articles ou masses émettent à leur tour : soit des ramifications latérales, soit de courts appendices simples ou bifurqués, portant à leur extrémité une ou deux masses sphériques ayant l'apparence de spores de 4 à 6 μ. Ces articles portent, en outre, de plus fins appendices terminés par de fines spores (0 μ 5 à 0 μ 6) (zymospores). L'arborisation terminale, formée par un filament mycélien de moisissure présente donc également les caractères d'une arborisation mycélienne.

J'ai recherché s'il existe des rapports plus étroits entre l'arborisation terminale et les fibres musculaires élémentaires sous-jacentes.

Il paraît exister un rapport direct entre certains articles dilatés de la plaque motrice et les fibres élémentaires constituant la fibre primaire

contenue dans le sarcolemme; on remarque, épars dans celle-ci, sur sa longueur et entre les fibres élémentaires, des masses ovalaires qui, évidemment, jouent le rôle de masses germinatives; elles émettent des filaments qui, peut-être, vont constituer des fibres élémentaires. Il semble aussi que certains articles ovales de l'arborisation émettent un filament qui va s'insinuer dans la masse des fibres élémentaires parallèles. Il s'agit là de faits d'une observation très délicate et qui ne pourront être déterminés sûrement que par des photographies claires et nettes, fort difficiles à obtenir.

Plaques motrices terminales des mammifères

Suivant le conseil que donne Ranvier, je me suis adressé, pour cette étude, aux muscles intercostaux du lapin; de petits faisceaux musculaires sont dissociés à sec ou écrasés sur une lame de verre sur laquelle on dépose une solution de nitrate d'argent. On expose à la lumière d'une lampe électrique de 50 bougies pendant une ou plusieurs heures suivant le résultat recherché; on lave ensuite et on traite par une solution révélatrice de métol et hydroquinone. On lave une dernière fois à l'eau distillée et on monte dans le baume de canada.

Les observations que j'ai faites sur de telles préparations ne concordent pas avec celles de Ranvier. Cet auteur a décrit, comme plaques terminales, des éminences granuleuses dans lesquelles viennent se terminer les fibres nerveuses.

J'ai observé ces éminences, plaques blanches non imprégnées par le nitrate d'argent, qui ont soit la forme d'une semelle A, B, figure 1, planche 76, soit plus souvent une forme irrégulière C, figure 1, planche 76; A, B, C, figure 2, pl. 76; A, B, C, figure 2, planche 77; A, figure 3, planche 77. Ces éminences paraissent être des arborisations dégénérées.

Si on examine celles qui ont une forme irrégulière, on constate que, souvent, elles possèdent la forme des arborisations normales en certains points de leur périphérie (A, fig. 3, pl. 77). D'autre part, on trouve des arborisations normales de mêmes formes (A, fig. 4, pl. 77) qui paraissent en voie d'évolution et qui sont imprégnées par le nitrate d'argent.

Mes observations diffèrent sensiblement de la description faite par Ranvier; je les exposerai, sans autre discussion, les faits que je signale pouvant être facilement vérifiés et étant justifiés par des documents photographiques. Les voici :

1° Je n'ai pas observé les arborisations isolées qu'on a signalées sur

les fibres musculaires. J'ai vu, sur le sarcolemme d'une même fibre, une grande quantité d'arborisations très voisines, nettement détachées; les figures 2 et 5 de la planche 77 montrent deux champs différents du sarcolemme d'une même fibre d'un muscle intercostal du lapin.

2° Les arborisations ont une forme variable indiquant qu'elles subissent une évolution. On observe des arborisations nettes, bien développées (Fig. 2 et 5, pl. 77), groupées par plages, et, en d'autres points, des masses condensées de forme irrégulière (Fig. 4, pl. 77) indiquant, par l'examen de certaines d'entre elles (celles du haut de la figure), que chaque masse résulte de l'agglomération des éléments d'une arborisation. Cette évolution de l'arborisation est visible dans la figure 2, planche 77, contenant une arborisation bien formée D, au-dessus de laquelle en existe une autre en voie de condenser ses éléments. Je pense que les masses blanches, non imprégnées, telles que A, B, C, de la même figure, sont des masses de cette nature *dont l'évolution est terminée* par l'émigration totale du protoplasme basophile.

3° La répartition des arborisations sur le sarcolemme est des plus variables, ainsi qu'on peut en juger par la figure 1, planche 76. Le sarcolemme possède, en certaines régions, une striation circulaire très nette qui sera décrite plus loin; en d'autres cette striation manque. Les arborisations paraissent être rares dans les régions striées du sarcolemme et nombreuses dans les points où la striation manque ou est peu marquée.

4° Dans les points où passe une fibre nerveuse, que sa direction soit longitudinale ou transversale, elle donne naissance à de nombreux rameaux assez longs, sinueux, variqueux, émettant des appendices latéraux portant de grosses spores semblables à celles des arborisations (fibre C, D, fig. 2, pl. 76).

5° Un des points essentiels dans l'étude de la fibre musculaire *est de suivre le trajet des fibres nerveuses et de déterminer où elles vont.* Cette observation est très difficile à réaliser parce que le plus souvent les fibres sont rompues, courtes et qu'il est impossible de décider si elles émanent d'une fibre à myéline ou d'un filament conjonctif; ce qui augmente la difficulté est l'identité d'aspect entre les fibres de Remak et les fibres conjonctives et le fait que les fibres à myéline se terminent souvent par de longs filaments sans myéline ou émettent des fibres de Remak par ramification. En suivant ainsi des filaments nerveux ou préjugés tels, on voit qu'ils pénètrent à travers le sarcolemme et que, dès ce point, on ne peut plus les suivre; ou qu'ils cheminent longuement sur le sarcolemme dans

une direction parallèle à l'axe de la fibre et *émettent latéralement*, à droite et à gauche, une série de filaments régulièrement espacés qui, en se divisant, constituent la membrane ou déterminent sa striation. Ces filaments portent de nombreux appendices sporifères spiralés qui s'enchevêtrent avec les appendices semblables des deux rameaux voisins. Ce dispositif est très net dans la figure 1, planche 77, où l'on voit une fibre A se diviser en deux autres qui émettent des branches parallèles formant les stries circulaires du sarcolemme et portant les appendices constitutifs de toute membrane. Pour certaines fibres qui présentent ce dispositif, on peut affirmer qu'elles sont des fibres nerveuses, car elles présentent l'aspect variqueux caractéristique des fibres de Remak ou, encore, émanent d'une autre fibre présentant nettement cet aspect variqueux.

Examinant le sarcolemme dans ces diverses régions, on constate qu'il est partout formé par cette fine trame d'appendices sporifères spiralés enchevêtrés. Ce n'est donc pas une membrane amorphe comme l'indique Ranvier. Comme toutes les membranes des tissus animaux et végétaux, *sans exception*, le sarcolemme est constitué par la trame des appendices sporifères spiralés, enchevêtrés, que portent les nombreuses ramifications des filaments mycéliens formateurs de la membrane.

Un point d'importance capitale est de déterminer si les filaments mycéliens formateurs sont des filaments conjonctifs ou les filaments terminaux des fibres nerveuses à myéline.

Ce sont bien les fibres à myéline qui forment le sarcolemme. En effet :

A. On voit des fibres à myéline cheminer et se terminer sur le sarcolemme *en fournissant les rameaux qui constituent les stries*. Ces rameaux portent, en outre, des appendices terminés par de grosses spores semblables à celles des arborisations.

B. Les arborisations évoluent pour former une seule masse qui, une fois constituée, émet des rameaux formateurs du sarcolemme (Fig. 4, pl. 77). C'est évidemment pour cette raison qu'on rencontre les arborisations surtout dans les régions non striées, c'est-à-dire ne possédant pas de rameaux formateurs du sarcolemme.

Quand on cherche le rameau formateur d'une arborisation, on ne le trouve pas souvent. Fréquemment il cesse d'être visible et semble se perdre dans l'épaisseur du sarcolemme avant d'arriver à une arborisation ou même à un groupe d'arborisations. Pour chacune de celles-ci, le filament formateur semble émaner de l'épaisseur du sarcolemme dans

l'arborisation même. D'autrefois, les filaments formateurs sont très nets et visibles (Fig. 2, pl. 76).

Le sarcolemme est donc la terminaison réelle des fibres nerveuses à myéline, ramifiées sur une énorme surface et à un point d'extrême ténuité pour former un sac enveloppant totalement la fibre musculaire.

Mais il ne constitue pas la terminaison unique des fibres à myéline. Certains rameaux de celles-ci perforent le sarcolemme et vont se terminer dans le faisceau de fibres musculaires élémentaires où je n'ai pas pu les suivre.

Le sarcolemme est donc une membrane identique à la membrane formant la lame électrique de la torpille; tous deux sont formés par l'expansion des fibres à myéline.

Il apparaît donc que, quand l'arborisation terminale possède la forme qu'elle affecte chez la couleuvre, par exemple, *elle a pour but la formation de noyaux basophiles qui constitueront des masses germinatives émettant les rameaux constituant le sarcolemme et, probablement, d'autres rameaux constituant les fibres musculaires élémentaires elles-mêmes.*

Nous voici en possession d'un premier élément; le sarcolemme est constitué par des terminaisons de la fibre nerveuse motrice; ses éléments sont de nature mycélienne comme ceux de celle-ci.

V. Etude de la constitution des fibres musculaires.

Mes observations ont porté sur les muscles de la couleuvre, de la tortue, de la carpe, du rat, du cobaye, du lapin et du mouton, colorés par le dahlia ou imprégnés par le nitrate d'argent, après dissociation.

Seules les observations relatives aux muscles de la couleuvre ont été faites sur des préparations imprégnées par l'or (pour rendre visibles les arborisations terminales) et colorées ensuite par le picrocarmin.

Pour raccourcir ou simplifier mon exposé, j'indiquerai de suite les résultats de cette étude, immédiatement apparents sur une bonne préparation.

1° La fibre musculaire est un faisceau de fibres élémentaires ou secondaires enveloppé par une membrane, le sarcolemme.

2° Chaque fibre secondaire composant le faisceau de fibres inclus dans le sarcolemme est constituée elle-même par deux autres fibres ou fibrilles, l'une droite et centrale, l'autre s'enroulant en spirale autour d'elle en laissant un espace vide entre les tours de la spire.

3° La fibre musculaire n'est pas constituée par des disques alternativement épais et étroits d'une substance contractile appelée myosine. La striation musculaire n'est pas la manifestation optique ou visuelle de ce dispositif de disques alternativement épais et minces. Elle résulte d'un phénomène d'interférence des rayons lumineux qui traversent le faisceau de fibres inclus dans le sarcolemme.

4° Chacune des deux fibrilles constituant la fibre musculaire élémentaire est un filament mycélien de moisissure portant des appendices sporifères et spirillaires caractéristiques des fines ramifications des moisissures dans l'organisme ou in vitro.

5° Le dispositif de la fibre musculaire se rencontre également sur les fibres conjonctives de toutes les régions. Si ces dernières ne possèdent pas la contractilité, c'est parce qu'il n'y a que dans le muscle qu'un tel système acquiert la constitution chimique de la substance contractile.

Voici la démonstration de ces conclusions :

1° *La fibre musculaire est un faisceau de fibres.* On distingue nettement les fibres élémentaires constituant les fibres musculaires ou faisceaux :

Dans la planche 80 (muscle de la couleuvre).

Dans la planche 78, figure 1 (fibres élémentaires d'une fibre musculaire de la carpe).

Dans la planche 78, figure 2 (fibre musculaire de la queue de la tortue).

Dans la planche 78, figure 3 (fibre musculaire du mouton).

Dans la planche 82, figure 1, 5, 8 (fibres élémentaires, presque totalement séparées dans une fibre du muscle soléaire du fœtus de la souris).

Les figures 2, 3, 5, 7 de cette planche, montrent l'enroulement de certaines fibres élémentaires du faisceau autour de la totalité des autres fibres.

2° *Structure des fibres élémentaires.* Je me suis rendu compte de cette structure, tout d'abord, dans les faisceaux eux-mêmes où elle est souvent assez visible : dans la fibre musculaire de la couleuvre, par exemple (A, fig. 7, pl. 80), puis sur des fibres isolées.

En parcourant une préparation, on trouve souvent quelques fibres isolées sortant d'un faisceau dont le sarcolemme est déchiré ou des fibres qui passent d'un faisceau dans un autre.

On trouvera dans la figure 6 de la planche 79, sur le bord d'une fibre musculaire de la couleuvre, une fibre élémentaire isolée A, dont on distingue la fibrille centrale A, autour de laquelle s'enroule la fibrille spiralée B dont on distingue très nettement tous les tours de spire avec l'écart existant entre eux. Dans d'autres cas, chez la carpe par exemple, il existe deux fibres spiralées s'enroulant séparément autour de la fibre centrale et dont les tours de spires alternent et restent très distincts. Il peut même exister trois fibres spirales; plus il en existe, plus les tours de spires sont obliques par rapport à la fibre centrale.

La fibre musculaire élémentaire a donc la même structure qu'un ressort en spirale enroulé autour d'un axe central qui lui sert de guide. On observera le même dispositif dans les figures 1, 2, 3 (Pl. 79), représentant une même fibre élémentaire photographiée trois fois en changeant la mise au point de la préparation; dans les figures 4, 5 une autre fibre est photographiée deux fois, en changeant également la mise au point. Il paraît même, en examinant à la loupe les figures 1 et 2 que la fibre centrale n'est pas simple et qu'elle est composée par un faisceau de fines fibres elles-mêmes ondulées et spiralées, ou encore que la fibre centrale émet des rameaux qui cheminent parallèlement à elle.

On trouvera dans la figure 7, planche 80, la preuve manifeste que l'enroulement de la fibre spirale n'est pas une illusion d'optique et qu'il est bien réel. On constatera à la loupe, en premier lieu, que les fibres spirales des deux fibres élémentaires voisines A et C ont un enroulement discordant, tandis qu'il serait symétrique si l'aspect spiralé résultait de phénomènes d'optique.

On observera ensuite, en suivant à la loupe le long du filament A, que l'enroulement du filament spiralé présente, aux points B, B, B, B, de nombreuses irrégularités qu'on retrouve identiques sur les fibres conjonctives possédant le dispositif de l'enroulement en spirale.

Enfin on verra que la fibre C est constituée par la réunion de deux fibres isolées dans la moitié inférieure de la figure, et ayant chacune leur propre fibre spirale; après leur réunion en C, un seul filament spiralé les entoure. L'enroulement spiralé est également très apparent sur trois fibres élémentaires d'une fibre musculaire de la carpe. En suivant à la loupe ces trois fibres (centrales, adossées à la masse noire) (Fig. 1, pl. 78), on verra l'enroulement spiralé si net (à la moitié de la hauteur, environ) qu'on peut apprécier avec sûreté qu'il est constitué par deux fibres spirales dont les tours de spire alternent.

3° *Striation des fibres musculaires.* La striation de la fibre musculaire, faisceau de fibres élémentaires spiralées, ne résulte donc pas d'une constitution spéciale de la fibre consistant en une succession de disques épais et minces ou sombres et clairs. La fibre musculaire est constituée non par de tels disques mais par un faisceau de fibres élémentaires *en ressort à boudin* pourvues d'un axe central droit.

La striation ne peut pas résulter d'un dispositif qui n'existe pas. Elle a donc une autre origine. Elle n'est pas de même nature dans les préparations colorées au bleu (ou avec d'autres colorants) et dans les préparations non colorées mais fortement imprégnées au nitrate d'argent.

Dans les préparations colorées par le dahlia, par exemple, le sarcolemme ne se colore presque pas et reste transparent; il possède bien une striation propre, mais presque invisible. La striation que l'on voit dans ces préparations n'est pas objective. Elle est due à des phénomènes d'interférence de la lumière.

Dans les préparations fortement imprégnées par le nitrate d'argent, le sarcolemme devient opaque et porte une striation objective, formée par des filaments mycéliens, qui a été décrite antérieurement.

Dans les préparations colorées par les couleurs bleues ou rouges, la nature de la striation apparaît de suite si l'on compare des photographies faites après mise au point de la partie supérieure de la fibre musculaire (Pl. 80, fig. 1 (gr. 245); fig. 3 (gr. 1100); fig. 4 (gr. 1100); fig. 5, fibre C (gr. 610)), ou après mise au point de la partie centrale (Pl. 80, fig. 2 (gr. 610); fig. 5 (gr. 610)).

Quand la mise au point est faite sur la partie supérieure, les bandes de

striation sont rectilignes et parallèles. Quand on abaisse progressivement la mise au point jusqu'au centre, les bandes de striation se brisent d'abord; il y a même discordance entre les divers éléments de la bande brisée qui ne sont plus juxtaposées (Fibre A, fig. 2, pl. 80) bout à bout et se déplacent; puis, ensuite, apparaissent d'autres bandes de striation qui se croisent avec les parties brisées des premières (Fibre A, fig. 6, pl. 80).

Dans la figure 4, planche 81, ces deux mises au point ont été réalisées automatiquement dans les fibres A et B situées à deux places différentes.

Les bandes striées n'ont donc pas leur origine dans la vision d'un objet réel. Elles sont dues à des phénomènes optiques ; ce sont des phénomènes d'interférence de la lumière dus au fait que les rayons lumineux, en traversant le faisceau de fibres élémentaires, rencontrent tantôt la fibre spirale, tantôt le vide entre deux fibres, et au fait que la fibre spirale est un *filament rond ou cylindrique qui a une direction transversale et oblique par rapport à l'axe longitudinal du faisceau de fibres élémentaires*, et qui, par conséquent, dévie les rayons lumineux dans d'autres directions que la fibre centrale.

Ajoutons que l'image de la striation devient apparente parce que, sur le trajet des rayons lumineux, est interposée une membrane, le sarcolemme, produisant le même effet qu'une lame de verre dépolie, cela en raison de sa constitution décrite plus haut.

Ainsi après la démonstration de la structure anatomique de la fibre musculaire, ces observations nous montrent que les bandes striées n'ont pas leur origine dans la vision d'un objet réel, c'est-à-dire d'une succession de disques alternativement sombres et clairs constitués par deux substances différentes.

La fibre musculaire est donc un faisceau de ressorts à boudin; effectivement, le muscle possède, une fois tendu, une élasticité parfaite correspondant à celle d'un ressort à boudin métallique, fait établi par les recherches de A. Chauveau.

Nous possédons maintenant des notions nouvelles qui nous permettent de comprendre le mécanisme de la contraction musculaire : le sarcolemme qui enveloppe le faisceau de fibrilles élémentaires est constitué par une partie des fibres à myéline dont il constitue la terminaison et l'expansion sur une surface considérable; il est par conséquent l'homologue d'une lame élémentaire de l'organe électrique de la torpille, et fonctionne comme elle en modifiant le potentiel électrique de la mem-

brane, gaine cylindrique enveloppant le faisceau de fibres élémentaires.

Ces dernières sont constituées, chacune, par une fibre longitudinale droite enveloppée par une fibre spiralée.

La fibre musculaire ou faisceau de fibres élémentaires est donc un faisceau de solénoïdes entouré par une enveloppe à potentiel variable. L'écartement des spires de la fibre spiralée de chaque fibre élémentaire est déterminé par une certaine valeur du potentiel. Quand cette valeur change, l'écartement de la spire change.

4° *Chacune des deux fibrilles constituant la fibre musculaire élémentaire est un filament mycélien de moisissure.*

Cette nature des deux fibrilles élémentaires est établie par les appendices spirillaires et sporifères qu'elles portent. Ces appendices sont facilement visibles sur le bord de la plupart des fibres musculaires de la couleuvre; dans les fibres isolées, on les voit nettement très nombreuses, à la loupe, sur le filament spiralé, entre les tours de spire, ainsi que la fine spore réfringente qui les termine (Fig. 1, 2, 3, 4, 5, pl. 79; fig. 1 et 2, pl. 81).

5° *Le dispositif de la fibre musculaire se retrouve dans le tissu conjonctif.*

J'ai inséré dans la planche 31 (tissu conjonctif lamellaire intermusculaire du bœuf) des photographies montrant des fibres de diverses grosseurs constituées par un filament spiralé enroulé autour d'une fibre ou d'un faisceau de fibres conjonctives (Fig. 1, 2 et 3, pl. 31). De gros faisceaux conjonctifs peuvent eux-mêmes porter cet enroulement spiralé (Fig. 4 et 5, pl. 31).

J'ai rencontré ce mode d'enroulement en spirale à peu près dans tous les tissus de nature conjonctive. Un grand nombre de filaments conjonctifs de la pie-mère possèdent cet enroulement qui paraît même la règle dans certains champs des préparations. Mais c'est dans le tissu lamellaire intermusculaire que j'ai rencontré ce système le plus développé.

. . . . . .

La nature et la structure des fibres musculaires étant déterminées, j'ai cherché à connaître leur mode de formation.

Dans l'organisme, tout élément d'un tissu (à l'exception des spores, zymospores, leucocytes, globules sanguins) est relié à un filament ou rameau mycélien qui, lui-même, émane d'un sclérote. Les éléments du muscle ne peuvent pas échapper à cette loi.

J'ai cherché à déterminer si les fibres musculaires sont autonomes ou

si elles résultent de la transformation des fibres conjonctives ou même des fibres à myéline.

Dans ce but, j'ai étudié les fibres musculaires de fœtus de cobaye parvenus aux deux tiers environ de la gestation.

Nous examinerons successivement, dans ces muscles :

1° La constitution des fibres musculaires primaires (faisceaux de fibres secondaires) et les fibres secondaires.

2° Les éléments contenus dans les muscles du fœtus, indépendamment des fibres musculaires : fructifications, sclérotes, fibres mycéliennes.

3° L'origine ou mode de formation des fibres musculaires primaires et des fibres *secondaires*.

1° *Constitution des fibres musculaires primaires (faisceaux de fibres secondaires) et des fibres secondaires du fœtus.*

Nous nous bornerons ici à constater que les fibres musculaires ont bien la constitution qui a été établie antérieurement. Dans la figure 5, planche 82, une fibre musculaire intacte en A, légèrement dissociée en B, montre avec une grande netteté toutes les fibres secondaires qui la constituent; celles-ci se distinguent avec autant de netteté dans la fibre dissociée plus complètement de la figure 1.

Dans d'autres figures nous trouvons un élément nouveau : Les fibres secondaires sont maintenues en faisceau par des fibres spiralées (Fig. 2, 3, 6, 7, pl. 82). L'enroulement est réalisé par trois fibres spirales dont les spires se succèdent régulièrement; si l'on numérotait les tours de spires sur la fibre, on verrait en effet que les spires 1, 4, 7, 10 sont constituées par la même fibre spiralée et les autres par les deux autres fibres.

L'un des faisceaux de la figure 3, dont les fibres secondaires sont semi-transparentes, montre ce dispositif avec une telle netteté que chaque fibre spirale est visible, même en arrière du faisceau, par transparence. La fibre musculaire primaire de droite de la figure 6, planche 82, montre avec la même netteté cet enroulement spiralé par trois fibres différentes. L'enroulement n'est pas toujours absolument régulier. Quelquefois, le filament spiralé n'enserre pas toutes les fibres élémentaires; une, quelquefois deux ou trois, ou plus le quittent; dans ce dernier cas, la fibre primaire se divise le plus souvent, à ce niveau, en deux fibres nouvelles qui se partagent les trois filaments spiralés; l'un en possède un, l'autre deux.

En examinant à la loupe les fibres secondaires isolées dans les fibres des figures 1, 3, et 5 on verra nettement, en certains points de leur parcours, qu'elles sont constituées par une fibrille centrale droite autour de laquelle s'enroule en spirale une deuxième fibrille.

Ces photographies démontrent, sans qu'il puisse persister le moindre doute, que la fibre musculaire n'est pas constituée, comme on l'a admis jusqu'ici, par une série de disques alternativement épais et minces de deux substances différentes. La netteté des éléments photographiés dans la planche 82 confirme pleinement les conclusions établies antérieurement.

L'enroulement spiralé de la totalité du faisceau de fibres secondaires, que je n'avais pas constaté dans l'étude antérieure, persiste-t-il dans les muscles de l'adulte ? On pourrait croire qu'il existe en examinant certaines photographies de fibres, telles que celles de la figure 3, planche 81, mais il n'y a là qu'une impression qu'il est impossible de rapporter à une vision objective certaine en raison des images de formes multiples que peut donner l'interférence des rayons lumineux traversant le faisceau.

2° *Eléments contenus dans les muscles du fœtus indépendamment des fibres musculaires : fructifications, sclérotes, fibres mycéliennes.*

On trouve dans les muscles du fœtus, soit entre les fibres, soit dans les fibres mêmes, entre les fibres secondaires, une grande quantité de corps ovoïdes ou sphériques qui sont, soit des fructifications, soit des sclérotes; la nature de certains éléments peut être facilement déterminée. Mais pour d'autres, il est difficile de préciser s'ils sont des fructifications ou des sclérotes.

Les faisceaux de fibres secondaires donnent naissance à de fines spores sphériques de 2 μ à 2 μ 1/2, très réfringentes, non basophiles, qu'on distingue dans leur épaisseur ou sur leurs bords (Fig. 3, pl. 83); elles atteignent quelquefois un plus grand diamètre (5 μ, fig. 6, pl. 83).

D'autres formations ovales, en poire, etc., ont la même forme et la même structure que les grosses spores que portent les éléments mycéliens du cervelet. Certains de ces éléments sont placés directement à l'extrémité d'une fibre musculaire secondaire souvent aussitôt après sa sortie du faisceau; c'est bien une fibre secondaire qui porte un tel élément, car on y décèle la présence de la fibre spiralée (Fig. 3, 5, pl. 83).

D'autres fois, la fibre secondaire présente un plus long trajet en dehors du faisceau (Fig. 5, et 8 pl. 83) et peut présenter une dilatation précédant l'élément ovoïde (A, fig. 8).

Ces formations sont-elles des sclérotes émettant la fibre musculaire secondaire qui y aboutit ou des spores ? Je pense que ce sont des fructifications (spores ou gonidies) destinées à former des sclérotes par leur agglomération; cette appréciation est justifiée par le fait suivant : on trouve dans le muscle de gros rameaux mycéliens incomplètement différenciés dont les branches paraissent former des faisceaux de fibres secondaires; un tel rameau est représenté dans la figure 11, planche 83; il émet de fines branches (en bas et à gauche) qui sont des fibres musculaires secondaires caractérisables par leur enroulement spiralé, et deux gros rameaux dont l'un, (celui de gauche, à moitié de la hauteur de la figure) rompu, montre sa structure fibrillaire. Les fibres naissent donc (en bas de la figure) dans le gros tronc mycélien; or, l'une d'elles (en haut de la figure) porte une boule qui, de ce fait, est une spore, et précédant celle-ci, une dilatation lancéolée identique à la dilatation A de la figure 8. L'élément ovale qui termine cette dernière est donc bien une spore.

D'ailleurs, les sclérotes ont une forme très différente des spores comme on va le voir.

Les figures 10 et 11 montrent la grande quantité de grosses spores qui se forment entre les faisceaux de fibres secondaires.

3° *Origine et mode de formation des fibres musculaires primaires et des fibres secondaires.*

L'un des modes de formation des faisceaux de fibres secondaires, qui paraît être le mode normal, vient d'être exposé. En effet, dans la masse des faisceaux fortement colorés, on en trouve de très pâles, encore hyalins, dans lesquels on distingue à peine les fibres secondaires (Fig. 1 et 4, pl. 84). Ils ont à la fois l'aspect de faisceaux conjonctifs et de filaments de *Mucor* dont la paroi constituerait la gaine du jeune faisceau; effectivement, ces faisceaux se divisent (Fig. 1) et émettent des branches (Fig. 4).

Il existe, entre les faisceaux, des sclérotes de formes diverses; la figure 1, planche 84, montre une grosse masse ronde émettant deux fins filaments germinatifs; la figure 2, planche 84, un plus gros sclérote émettant un gros rameau qui pourrait être l'origine d'un ou plusieurs faisceaux. La figure 3 montre des sclérotes d'autres formes desquels les faisceaux paraissent émaner directement.

Dans les grosses masses de fibres musculaires, on distingue nettement des sclérotes de formes diverses, ronde, ovale, en fuseau..., etc., souvent de très grandes dimensions; on en distingue d'autres, souvent fragmentés, sur les bords de masses de fibres. Ils émettent évidemment des fibres musculaires ou les troncs mycéliens qui forment celles-ci; il n'en est pas donné de photographie ici en raison de la difficulté de les faire apparaître à travers la masse de fibres musculaires.

Il manque à cette étude, que je n'ai pas poursuivie plus avant, la détermination de la nature des premiers faisceaux donnant naissance aux spores dont l'agglomération constituera les sclérotes formateurs de la masse musculaire. Ces premiers faisceaux émanent-ils du tissu conjonctif ou des filaments nerveux ? sont-ils une prolongation des fibres nerveuses ?

Conséquences de la détermination de la nature des fibres musculaires.

Le problème qui était l'objet principal de l'étude anatomique de la fibre musculaire est donc résolu; la fibre musculaire primaire est un organe complet formé d'un cylindre membraneux, le sarcolemme, expansion des fibres nerveuses à myéline contenant un faisceau de fibres élémentaires constituées chacune par deux fibrilles, l'une axiale droite, l'autre enroulée en spirale autour d'elle.

La fibre à myéline est un filament mycélien de moisissure du type *Mucor;* le sarcolemme est sa terminaison. Les fibres musculaires enfermées dans le sarcolemme sont également des éléments de moisissure.

Ces faits constituaient la preuve matérielle que l'élément organique fonctionnel du muscle est constitué par des éléments de moisissure prenant une disposition spéciale adaptée à la fonction.

Cette conclusion en entraînait une autre :

Les éléments de moisissure observés dans le tissu conjonctif, les muscles, les nerfs, la moelle épinière, l'encéphale et constituant la totalité de ces organes ne sont pas des éléments parasitaires, mais les éléments anatomiques normaux constituant ces tissus ou organes.

***

Ainsi apparaissait insensiblement le fait capital qui constituait la conclusion finale de ces recherches et dont l'ignorance était cause de l'énigme apparue après les études précédentes relatives au tissu conjonctif, aux fibres et cellules nerveuses :

L'organisme animal en entier est constitué par une moisissure organisée.

Il paraissait évident que les organes principaux, centres nerveux, nerfs, muscles, tissu conjonctif, étant constitués par une moisissure organisée, les autres organes, foie, rate, glandes digestives, organes de reproduction, etc., devaient avoir la même constitution. Les recherches qui suivent en donneront la justification. Ce fait constituait l'explication de certains phénomènes ou entraînait des conséquences que nous examinerons successivement.

1° *Moisissure organique spécifique des animaux.* Il a été démontré antérieurement que, cultivée sur gélose, la pulpe de tous les tissus d'un animal donne naissance à des formes gonidiennes identiques d'une même espèce de moisissures. Les tissus de tous les individus de même espèce donnent naissance, par culture in vitro sur gélose à 20° environ, à la même espèce de moisissure et à ses mêmes formes gonidiennes.

Celle-ci est donc la moisissure organique caractéristique de l'espèce, c'est-à-dire spécifique.

2° *Forme ancestrale des organismes animaux. Elle est donc aussi, en même temps, la forme ancestrale qu'affectait l'espèce animale au début de son organisation et de son évolution,* à moins que, au cours de celle-ci, elle n'ait été adultérée par croisement avec d'autres moisissures (hybridation progressive) ou par modification chimique progressive par les éléments extérieurs (Ex. : les aliments), ses caractères spécifiques étant certainement liés à sa constitution chimique.

Le fait que tout être vivant, animal ou végétal, est constitué par une moisissure organisée, et le fait de pouvoir isoler facilement de cet être la moisissure élémentaire ou ancestrale qui le constitue, établissent définitivement et matériellement l'évolution progressive des êtres vivants et le lien entre leur forme primitive et leur forme actuelle.

3° *A la mort d'un organisme animal, sa matière vivante ne meurt pas ; seule, l'organisation de sa matière disparaît progressivement.*

Un tissu étant isolé du corps qui l'a formé ne meurt pas, mais perd progressivement son organisation et sa forme, cela avec une rapidité qui dépend des conditions nouvelles où il est placé.

S'il est dans ces conditions aussi voisines que possible de celles où il vivait dans l'organisme, il peut, plus ou moins, maintenir sa forme pendant un certain temps; c'est le fait constaté dans la *culture des tissus*, terme impropre, car un tissu ne peut fonctionner et végéter que dans

son milieu normal, le sang circulant; hors de ce milieu, sa forme finit toujours par s'altérer et il subit le sort indiqué plus loin.

S'il est placé dans des conditions de température et de milieu très différentes des conditions normales de l'organisme, le tissu change rapidement de forme et sa moisissure organique revient au type ancestral, c'est-à-dire à son type d'hyphomycète.

Quand l'organisme lui-même meurt, ses tissus subissent le même sort; la végétation de la moisissure organique change de forme et revient à son type ancestral qui est encore une forme vivante de la matière organique, forme capable de reproduction indéfinie.

Il ne revient donc pas à l'état de matière organique ou inorganique inerte comme on le croyait. Ceci explique que les phénomènes normaux puissent se continuer un certain temps dans les tissus. Les muscles continuent à se contracter et le foie à faire de la glycose. La pulpe de foie étant cultivée en bouillon, et sa culture pure repiquée, celle-ci possède encore la propriété de transformer le glycogène en sucre.

4° *La putréfaction du corps animal après la mort n'est pas due à la pullulation et à la dispersion des microbes de l'intestin.*

Elle est due à la moisissure organique elle-même dont les éléments, zymospores, bacilles, etc.., existent en tous points de l'organisme et provoquent la putréfaction.

5° L'organisme animal étant constitué par une moisissure organisée, celle-ci forme des masses d'agglomération ou masses germinatives comme toute autre moisissure; ce sont les leucocytes normaux de l'organisme. L'identité de forme que j'avais constatée entre les leucocytes normaux de l'organisme et les leucocytes hétérogènes formés par les agents bactériens infectants (c'est-à-dire par les moisissures hétérogènes) est donc pleinement justifiée.

6° La gangrène du membre, consécutive à une ligature (garrot) ou à la section de l'artère principale, est due au changement de forme de la moisissure organique spécifique qui, sa nutrition normale étant supprimée, reprend la forme ancestrale et évolue spontanément en culture bactérienne.

Les moisissures hétérogènes (mycoses permanentes) existant dans le membre y développent également, dans ce cas, une culture bactérienne. Le vibrion septique se développe ainsi spontanément dans le membre ligaturé et non par contamination extérieure.

7° La transformation graisseuse des tissus cadavériques est due à la

persistance d'une propriété normale de la moisissure organique, la transformation des albuminoïdes en graisse.

8° Les moisissures étant les organismes qui donnent naissance aux bactéries, et l'organisme animal étant constitué par une moisissure organisée, *une culture bactérienne peut donc naître spontanément dans ce dernier.*

Certaines maladies des animaux, que l'on a considérées comme infectieuses parce qu'on y a trouvé des éléments bactériens en pullulation dans l'organisme, sont donc des maladies autogènes, dues à une transformation de la moisissure organique en souffrance (maladies attribuées au B. Coli, pneumonie, bronchites, maladies du foie, des reins, etc.).

9° La culture in vitro du tissu cancéreux de l'espèce humaine donne naissance à la moisissure organique spécifique de l'homme. Le cancer est donc une maladie autogène de l'homme due à un changement de la forme végétative de sa moisissure organique.

10° La transformation en hyphomycète du bacille tuberculeux humain donne naissance aux formes gonidiennes de la moisissure organique de l'homme. La tuberculose est donc, chez l'homme, et au moins dans certains cas, une maladie spontanée due à une transformation végétative de la moisissure organique en souffrance.

11° Le plasma ou le sérum des animaux, la substance de tous leurs tissus, ou *les matières qu'on en extrait*, sans les chauffer à 100°, contiennent, vivants, les éléments reproducteurs de leur moisissure organique.

Injectés dans l'organisme d'un autre animal, ces produits y apportent des germes d'une moisissure qui y végètent d'abord à l'état bactérien, puis ensuite à l'état mycélien, en y produisant toujours l'état anaphylactique avec une mycose de durée indéterminée; cette infection est appelée maladie sérique quand il s'agit du sérum.

Quand on injecte à un patient un sérum curatif ou préventif, on administre donc, en plus des éléments dits immunisants, les éléments de la moisissure organique de l'animal qui a fourni le sérum, en général celle du cheval.

***

Je me borne à ces indioations générales, car il n'est guère de questions intéressant les sciences biologiques, en général, dont le déterminisme ne soit pas profondément touché par la connaissance de la nature de l'organisme animal.

Actuellement, nous devons examiner d'autres conséquences qui paraissent s'imposer.

Si les organismes animaux sont constitués par une moisissure organisée dont la forme ancestrale est un hyphomycète, c'est-à-dire un champignon classé dans le règne végétal, il s'ensuit que les organismes végétaux, un arbre, une plante herbacée, une mousse, etc., doivent être constitués également par une moisissure organisée.

Le contrôle de cette induction démontra rapidement son exactitude et me conduisit à une étude sommaire de la constitution anatomique des organismes végétaux qu'on trouvera exposée à sa place. Ce contrôle démontrera que l'examen direct des tissus permet d'y déceler directement la végétation de la moisissure organique spécifique et que la culture sur gélose d'une portion de tissu végétal quelconque fait apparaître sa moisissure organique sous la forme de l'hyphomycète ancestral.

Par ce procédé, furent isolées les formes gonidiennes de la moisissure organique spécifique d'un grand nombre d'espèces végétales. En même temps que cet isolement, je recherchai et obtins pour un certain nombre d'espèces, la transformation en hyphomycètes des agents parasitaires de leurs maladies.

Les conséquences de ces déterminations furent d'une importance capitale pour l'étiologie et la connaissance de la nature des maladies des animaux et des végétaux, car :

1° Dans les formes d'hyphomycètes des parasites causant les maladies d'une espèce végétale quelconque, je reconnus les formes gonidiennes de la moisissure organique de cette espèce, ce qui signifiait que ces maladies sont autogènes et non parasitaires.

2° Dans les formes d'hyphomycètes de la moisissure organique des espèces végétales, je reconnus successivement les formes gonidiennes des moisissures pathogènes causant les maladies à germe hétérogène : fièvre typhoïde, diphtérie, tétanos, rougeole, scarlatine, variole, etc. Les végétaux sont donc la source originelle d'un grand nombre de virus des maladies de l'homme et des animaux; les autres virus ont pour source originelle la moisissure organique d'animaux dont les espèces furent déterminées.

Ainsi étaient acquises les connaissances qui pouvaient guider d'une manière efficace la prophylaxie des maladies de l'homme et des animaux.

Je m'arrêterai ici dans ces considérations pour revenir à l'exposé méthodique des questions traitées dans cet ouvrage.

Je compléterai d'abord, par l'étude du foie, de la rate, des organes de reproduction et des éléments du sang, les connaissances relatives à la moisissure organique spécifique des animaux, connaissances qui seront indispensables pour l'étude d'autres questions telles que : les phénomènes physiologiques normaux de l'organisme, la coagulation du sang, l'état d'anaphylaxie, le mécanisme de l'immunité, etc.

VI. Etude de la constitution du muscle cardiaque.

Cette étude a été faite sur le cœur du rat au moyen de préparations obtenues par dissociation, à sec, et colorées au dahlia ou imprégnées à l'argent.

De l'examen de ces préparations, il ressort que le cœur est constitué par d'énormes faisceaux de fibres de moisissures (P. 85, A, fig. 1; A, B, fig. 2; A, B, fig. 3) se divisant en faisceaux plus petits qui s'anastomosent entre eux (B, C, fig. 1; C, D, fig. 3).

Si l'on examine la constitution élémentaire des gros faisceaux, on voit qu'ils sont formés par d'autres plus petits constitués chacun par quelques fibres secondaires maintenues ensemble par une fibre en spirale identique aux fibres secondaires. La figure 1, planche 86, montre une série de faisceaux A, B, C, D, E, F, possédant chacun leur fibre spirale propre et s'anastomosant entre eux. Le gros faisceau H, pourvu d'un seul enroulement spiralé, se divise en deux faisceaux A et B ayant chacun leur enroulement propre. L'enroulement spiralé est également visible dans la figure 5, planche 84.

La figure 2, planche 86, montre le même dispositif.

Les fibres élémentaires sont constituées par un filament spiralé enroulé autour d'une fibre axiale droite; on peut distinguer ces deux filaments dans la fibre A, figure 4, planche 87, examinée à la loupe.

De plus, on remarquera, entre les faisceaux de fibres élémentaires, des fructifications identiques à celles qui ont déjà été étudiées dans les autres muscles (Fig. 1, pl. 86).

Il n'y a donc pas de différence essentielle entre le muscle cœur et un muscle strié de la locomotion.

La différence principale réside dans la disposition et l'anastomose des faisceaux secondaires.

On retrouve dans le muscle cardiaque les autres particularités que j'ai déjà signalées dans les autres muscles.

La striation objective du sarcolemme est constituée par des fibres spirales émettant une multitude de fines ramifications portant les appendices spirillaires et sporifères que j'ai décrits (Pl. 87, fig. 1 (gr. 610), fig. 2 (gr. 1100)). Le sarcolemme a donc la même constitution que celui des fibres des muscles de la locomotion.

Les fibrilles constituantes des fibres musculaires élémentaires portent elles-mêmes les mêmes appendices (Fig. 3, 4, 6 (gr. 610), pl. 87).

On trouve entre les faisceaux musculaires (A, fig. 2 et 4, pl. 86) et dans leur voisinage (A, fig. 4, pl. 85) une substance coagulée qui rend souvent les observations difficiles; elle est constituée par du liquide écoulé du muscle et qui a entraîné une infinité de spores et zymospores.

En résumé, le cœur est constitué par de longs faisceaux de fibres musculaires ramifiés; ces fibres sont constituées, comme la fibre des muscles de la locomotion, par une membrane identique (sarcolemme), contenant un faisceau de fibres secondaires constituées chacune par deux fibrilles, l'une axiale droite, l'autre spiralée s'enroulant autour de la précédente.

VII. Etude de la constitution du foie.

Le but de cette étude n'est pas de faire une description détaillée et complète des éléments constituant le foie; le but est seulement de montrer :

1° Que la constitution du foie est différente de celle que nous enseignent les traités d'histologie.

2° Que le foie est une glande constituée, en principe, comme les autres glandes, comme le pancréas, par exemple.

3° Que le foie n'est pas constitué par des éléments isolés, la cellule et le lobule hépatique, mais par des éléments qui restent en rapport *constant et lointain* avec les éléments mycéliens et les masses germinatives éloignées qui leur ont donné naissance.

4° Que les éléments du foie sont des éléments de la moisissure spécifique constituant l'organisme.

Trame mycélienne de l'organe.

La constitution du foie ne peut pas être étudiée fructueusement sur des coupes de l'organe; sur ces coupes, on aurait aussi peu de chances de percevoir la constitution de l'organe et l'agencement de ses éléments qu'on en aurait de deviner la forme d'une chaise en examinant une coupe horizontale de ses pieds faite à dix centimètres du sol.

Cette étude doit être faite sur des morceaux de l'organe étalés par écrasement sur un seul plan *sans les fragmenter* autant que possible.

Toutes les photographies reproduites ici ont été prises sur des préparations obtenues par écrasement d'un morceau de tissu hépatique du cobaye, dessication rapide par la chaleur et coloration au dahlia.

Sur de telles préparations on trouve de gros îlots ayant l'aspect représenté dans la figure 1, planche 88. Sur un seul de ces îlots on perçoit la constitution de la glande hépatique. La figure 1, planche 88, représente un gros tronc ou faisceau mycélien A, B, émettant de multiples ramifications. En le suivant depuis la lettre A, on le voit émettre des ramifications terminées par une arborisation touffue dont les branches sont terminées par des corps arrondis basophiles. Ce rameau forme une arborisation puissante, dense, très ramifiée, dans laquelle on distingue à la loupe des masses arrondies formées par la réunion de plusieurs éléments basophiles : ce sont les lobules hépatiques non dissociés.

En examinant à la loupe une partie d'une telle arborisation photographiée à un plus fort grossissement, on distingue à l'extrémité des rameaux des formations identiques aux boules encapsulées des hémisphères cérébraux et du cervelet, possédant un gros noyau central fortement basophile : ce sont des cellules hépatiques.

Les planches 88 et 89 contiennent les photographies de différents aspects que présentent les îlots de substance hépatique dans les préparations par écrasement et à différents grossissements.

Lobules hépatiques.

Si nous examinons maintenant à un plus fort grossissement les arborisations terminales des rameaux mycéliens, nous voyons que chaque branche ou chaque ramification terminale est constituée (Fig. 1, pl. 90) par une grappe de boules encapsulées qui sont des cellules hépatiques (beaucoup d'entre elles déformées par l'écrasement) ; nous remarquons, en outre, que certaines sont groupées en amas de 4 ou 5 éléments non dissociés (A, fig. 1); ceux-ci sont des lobules hépatiques que l'on peut mieux voir dans les figures 2, 3, 4 de la planche 90. L'un d'eux, B, est très net dans la figure 4.

Les cellules hépatiques ne sont pas indépendantes et isolées; elles sont reliées par un pédicule mycélien à la trame mycélienne de l'organe.

En recherchant les éléments isolés au pourtour des îlots, c'est-à-dire dans les régions de moindre épaisseur ou beaucoup d'éléments n'ont pas été comprimés et déformés, on trouve des boules encapsulées ou cellules hépatiques intactes. Leurs différents aspects sont représentés dans les figures 2, 3, 4, 5 de la planche 91. Elles se présentent sous deux types, les unes terminales et en forme de poire (A, B, fig. 5), les autres en chapelet sur les filaments mycéliens et en forme de fuseau court et large, pointu à ses deux extrémités (Fig. 2). La fine trame mycélienne qui entoure le noyau est très fragile; aussi beaucoup d'éléments sont-ils réduits à ce dernier par l'écrasement.

On remarque en outre d'autres formations, notamment en forme de fuseau allongé et plat (Fig. 1, pl. 91), qui ont déjà été décrites à l'occasion de la recherche initiale des éléments des moisissures dans le foie et les autres organes.

On voit nettement, dans ces différentes figures que, même dans un groupe d'éléments (A, fig. 4, pl. 91), la cellule hépatique est située à l'extrémité du long filament mycélien qui l'a formée.

Constitution des cellules hépatiques.

Examinées à un fort grossissement, les cellules hépatiques montrent une constitution identique à celle des boules encapsulées du cervelet. Elles sont constituées par la division du filament formateur en un grand nombre de rameaux, ramifiés eux-mêmes et portant un grand nombre d'appendices sporifères spiralés. Ces ramifications forment un tissu aréolaire au milieu duquel naît un gros noyau sphérique, très basophile (D, fig. 2, pl. 92). Ce noyau résulte de l'amas, au centre de la cellule, du protoplasme basophile des filaments du tissu aréolaire. On voit, en effet, qu'un grand nombre de filaments pénètrent dans la boule et contribuent à la formation en y écoulant, soit directement, soit plutôt sous forme de spores, leur protoplasme basophile.

Dans la figure 4, planche 92, on voit une boule centrale dont les filaments formateurs sont très visibles (B, B). Dans ces noyaux, détachés de cellules déchirées par l'écrasement, on perçoit souvent encore le trajet sinueux des filaments formateurs qui y sont restés apparents (Fig. 6, 8, pl. 92), ou on voit encore la trace de leur insertion à la périphérie (A, fig. 6).

Dans les préparations on remarque en outre :

1° Des boules auxquelles adhérent des filaments mycéliens et qui affectent les formes photographiées dans les figures 9, 10, 11, planche 92. Il n'a pas été possible de discerner si ce sont des éléments spéciaux en formation; il paraît plus probable que ce sont des cellules hépatiques déformées et amenées en cet état par l'écrasement du tissu et le glissement des lames de verre l'une sur l'autre, ou encore des cellules hépatiques en voie de disparition.

2° Des spores de la forme A (Fig. 7, pl. 92). Ces spores se forment par ramification du pédoncule mycélien A; les branches de ce pédoncule forment de fines spores intérieures déjà visibles (zymospores).

Ces observations prouvent que le foie, comme les autres organes, est constitué par la végétation d'une moisissure : la moisissure spécifique de l'animal.

La cellule hépatique est une formation du même type que les boules encapsulées du cervelet ; en raison du rôle éminent que jouent ces éléments dans le foie, dont ils constituent la plus grande partie de la masse, il faut conclure que, dans le cervelet et les hémisphères cérébraux, ces éléments jouent un rôle également capital.

L'origine et le rôle de la cholestérine sont inconnus. Pour certains physiologistes elle serait d'origine végétale et introduite dans l'organisme animal avec les éléments végétaux.

La cholestérine existe au même titre dans les organismes animaux et végétaux parce que tous deux sont constitués par une moisissure organisée riche en cholestérine. C'est ce corps qui paraît donner au protoplasme basophile son pouvoir d'absorption des couleurs basiques; les zymospores basophiles en sont fortement chargées. La richesse du foie en cholestérine correspond donc à sa richesse en protoplasme basophile.

Si des calculs de cholestérine se forment dans la vésicule biliaire, c'est parce que les zymospores du foie contenues dans la bile s'y agglutinent et arrivent à former de grosses masses; ce fait seul suffirait à prouver la grande richesse des zymospores en cholestérine.

Le foie n'élimine pas sa cholestérine : la bile liquide sécrétée par le foie doit son activité, comme les autres sucs digestifs, à ses zymospores, ainsi qu'aux autres corps qu'elle contient.

J'ai pu faire une vérification du pouvoir de la cholestérine. Si on ajoute de l'eau à une solution alcoolique de cholestérine, de manière à obtenir une émulsion fortement louche de grains très fins de ce corps, on voit, à un fort grossissement, que ces grains sont animés du mouvement brownien et qu'ils fixent fortement les couleurs basiques. Si on ajoute un peu de ce liquide à une émulsion très fine (obtenue mécaniquement) d'huile d'olive dans l'eau distillée, on peut voir, en observant patiemment et en suivant les fines particules de la cholestérine dans leur mouvement, que l'une d'elles arrivant contre un globule d'huile, beaucoup plus gros qu'elle, le fend instantanément en deux globules qui se séparent. Le mouvement brownien du globule de cholestérine imprime probablement un mouvement de giration au globule d'huile et marque en même temps, sur un diamètre, un trait de coupure suivant lequel le globule se fend en deux parties en raison du mouvement de rotation qui lui a été imprimé. Il est probable que l'explication du pouvoir émulsionnant de la bile est dû à la cholestérine qu'elle contient sous forme de zymospores et que c'est le phénomène qui vient d'être décrit qui réalise l'émulsion facilitée probablement par les autres corps qu'elle renferme.

Le tissu hépatique, réduit en pulpe fine et cultivé sur gélose, donne naissance à des formes gonidiennes diverses de la moisissure organique qui le constitue.

Avant de terminer cette étude du foie, il y a lieu d'examiner un point particulièrement important de la constitution de cet organe.

Les gros faisceaux mycéliens d'où émanent les filaments qui portent les boules encapsulées, c'est-à-dire les cellules hépatiques, font partie de la charpente fibreuse de l'organe. Ils doivent donc provenir du ligament suspenseur du foie; celui-ci qui est considéré comme étant de nature conjonctive serait donc constitué, en réalité, par la masse des faisceaux mycéliens qui constitueront l'organe; en effet, ces faisceaux s'irradient dans le foie dont ils constituent la charpente conjonctive et forment, à leurs extrémités terminales, les cellules hépatiques.

Il y a donc lieu de rechercher d'où proviennent les faisceaux de fibres qui constituent le ligament suspenseur.

Sont-elles une émanation directe ou indirecte de fibres nerveuses des centres ou du sympathique, ou proviennent-elles de sclérotes éloignés ?

Le même problème se pose pour d'autres organes, rate, rein, testicule, ovaire, etc., dont la charpente fibreuse est en réalité la masse mycélienne qui constitue, aux extrémités des rameaux, les éléments *dits* nobles de l'organe.

VIII. Etude de la constitution de la rate.

Le sujet d'étude a été la rate du mouton. Des fragments de rate sont écrasés entre deux lames de verre ; on sèche à chaud, on colore au dahlia, puis on lave pour enlever l'excès de colorant.

Dans de telles préparations, le tissu de la rate est réparti en îlots dans lesquels on trouve de gros troncs ou faisceaux mycéliens qui, avec leurs ramifications, constituent la trame fibreuse de l'organe (Fig. 1, 2, 3, pl. 93). Les rameaux mycéliens émettent latéralement une grande quantité de fins filaments mycéliens (Fig. 3, pl. 94) qui portent, latéralement et à leurs extrémités, des formations diverses.

1° Ces formations sont constituées, pour le plus grand nombre, par des corps arrondis ou en forme de poire (Fig. 2, 3, 4, pl. 110), dépourvus en général de noyau ou ayant un noyau très petit par rapport à la masse. Ces corps sont constitués par des ramifications multiples du pédoncule; celles-ci, sinueuses, entrelacées, portent de fines spores.

2° Quelques formations ayant une constitution identique aux précédentes affectent des formes variées, celle d'un fuseau, d'une aubergine, etc., etc. (Fig. 4, pl. 110).

3° D'autres formations analogues possèdent un gros noyau central rond et ont une constitution identique aux boules encapsulées du foie.

4° On trouve, à l'extrémité de certains filaments, des formations arrondies possédant un énorme noyau, quelquefois deux et même trois, occupant presque toute la masse; la constitution aréolaire de la masse entourant le noyau ne s'y distingue plus, bien que, de toute évidence, elle ait existé avant la formation du noyau. Ces formations paraissent identiques à des leucocytes mono ou polynucléaires (Fig. 4, 5, 6, pl. 110) et semblent être l'une des origines de ceux-ci.

Quant aux deux premières catégories de formations, *elles sont identiques aux globules sanguins.* Il n'y a pas de doute que ces périthèces, détachés du tissu de la rate et entraînés dans la circulation, constituent bien les globules sanguins car dans les préparations de ces derniers, faites par dissociation rapide et suffisamment colorées par le dahlia, on voit encore, adhérents aux globules (au moins chez la grenouille), les fins pédoncules qui les ont formés et qui, dans la rate, les relient à la trame mycélienne de l'organe (Fig. 1, 2, pl. 108; fig. 1 et 4, pl. 109). De plus, pour compléter la preuve de cette origine, on retrouve, à côté des glo-

bules sanguins, les formations en fuseau et en aubergine (A, B, fig. 1, pl. 108) de la deuxième catégorie encore munies, elles aussi, de leur pédoncule.

De plus, quand on examine ces formations, soit dans les îlots de tissu broyé, soit parmi les éléments détachés autour d'eux, on y trouve des éléments de toutes dimensions, notamment des éléments de la taille des hématoblastes et ayant la même constitution qu'eux. *Les hématoblastes, comme les globules sanguins,* proviennent donc, au moins en partie, de la rate (Fig. 2, pl. 109).

5° Certains filaments fins, émis latéralement par les rameaux mycéliens, sont terminés par des formations affectant les formes les plus variées, soit de fuseaux, de feuilles de divers végétaux..., etc.; quelquefois, elles se terminent en pointe prolongée par un filament portant une grosse spore; certaines d'entre elles ont les formes des trypanosomes (Fig. 1, 2, 3, pl. 94). Comme les globules sanguins, ces formations peuvent tomber ou sont destinées à tomber dans la circulation; ce sont elles qui constituent chez le rat les éléments considérés comme des trypanosomes.

Je n'insiste pas ici sur la description de ces éléments qui a déjà été faite antérieurement dans la rate du rat, de la souris et de divers autres animaux.

Les éléments qui viennent d'être décrits paraissent distincts dans la partie inférieure de la figure 4, planche 94, en raison du mode de préparation par écrasement de la pulpe de la rate. En réalité, les formations arrondies et en poire sont groupées en îlots ou lobules de cinq à six éléments visibles dans la partie supérieure de la même figure.

IX. Etude de la constitution du testicule.

Les observations qui suivent ont trait au testicule du cobaye et ont été faites sur des préparations obtenues par écrasement, entre deux lames de verre, d'une parcelle de l'organe, dessication rapide et coloration au dahlia.

Trame mycélienne de l'organe.

Cet organe est constitué, comme le foie et la rate, par une trame fibreuse qui est de nature mycélienne. De gros troncs ou faisceaux mycéliens se ramifient pour former des arborisations de filaments qui prennent la forme d'énormes fuseaux (Fig. 1, pl. 95 et fig. 1, pl. 96). Les figures 2 et 3 de la planche 95 montrent divers aspects des préparations et la ramification des troncs mycéliens. Chaque arborisation mycélienne émet, sur tous ses rameaux, des ramifications latérales portant, en grappe, une série de formations constituées par un rameau enroulé sur lui-même en forme de crosse qui sont des spermatoblastes. Deux des rameaux constituants, montrant les nombreuses branches latérales qu'ils émettent, sont représentés, figures 1, 2, 3, planche 97. Pour l'un d'eux la photographie a été développée à deux degrés différents pour montrer qu'il s'agit bien d'un rameau mycélien dont les traces du cloisonnement sont visibles en A, B, C, D, E (Fig. 1).

Dans la figure 2, planche 96, existent également trois autres rameaux, de taille plus petite, dont la structure peut être facilement étudiée à la loupe; cet examen montrera qu'ils ont un aspect identique à ceux des dendrites des cellules pyramidales des hémisphères, et que les varicosités qu'ils présentent sont dues à des spores plates, courtement pédonculées, naissant sur eux et plaquées contre le filament.

Grappes de formations en crosse ou spermatoblastes.

Les figures 4 et 5, planche 97, montrent des particularités intéressantes, notamment le mode de formation des spermatoblastes par enroulement en crosse d'un filament mycélien. Les grappes de périthèces ne peuvent pas être étudiées dans les grosses arborisations mycéliennes où elles sont trop compactes; il faut les chercher dans les régions de la préparation où elles ont été isolées par l'écrasement et où leur forme n'est

pas altérée. Les figures 1 et 2, planche 98, représentent deux de ces régions contenant principalement des grappes de spermatoblastes en formation et incomplètement développées (B, fig. 2), et des grappes à l'état de complet développement (E, fig. 2, pl. 98). Les figures 3 et 4, planche 98, et 3 et 4, planche 99, montrent des grappes isolées à l'état de développement incomplet; la figure 2, planche 99, contient une grappe arrivée à maturité.

L'une des figures de la planche 99 (Fig. 1) présente un intérêt particulier. On voit un rameau mycélien qui se divise en deux autres, B et C, segmentés en articles distincts et ramifiés comme les filaments mycéliens qui, partant d'une nervure de la feuille de l'*Althœa officinalis* (Fig. 1, 2, pl. 137), par exemple, se divisent pour s'étaler dans le parenchyme foliaire qu'ils vont constituer. La branche B, par exemple, se ramifie en trois articles; l'article primaire de gauche E se continue par un autre article F qui en émet deux autres, dont l'un G portera une grappe (dont il ne reste que le début du pédicule) et dont l'autre se prolonge par un quatrième K. L'article primaire central constitue la grappe de périthèces I; l'article primaire de droite porte deux articles mais est brisé à ce niveau. Ainsi, la moisissure organique présente donc, dans les organismes animaux, des dispositifs identiques à ceux qu'elle présente chez les végétaux, dans le parenchyme d'une feuille, par exemple; de multiples exemples du même genre pourraient être signalés, j'en ai indiqué un autre à propos de la rate du chien; on en trouvera d'autres dans l'exposé de la constitution des tissus végétaux.

Constitution des périthèces et des spores.

Il nous reste à examiner la constitution des spermatoblastes et la formation des spermatozoïdes.

La constitution des spermatoblastes pourra être étudiée à la loupe dans la plupart des photographies des planches 96, 97, 98, 99, 100 ; elle est très apparente dans la figure 2, planche 99. Ils sont constitués par l'enroulement en crosse du ramuscule de la grappe qui les forme; ce filament s'enroule sur un tour complet ou un tour et demi et donne naissance, sur ce trajet circulaire, et sur sa face interne, à 3, 4 ou 5 grosses spores légèrement ovalaires, courtement pédiculées; chaque spore est elle-même formée par un peloton des ramifications de son pédicule (Fig. 2, pl. 99).

Formation des spermatozoïdes.

C'est dans ces spores que se développent les spermatozoïdes.

Leur formation peut être étudiée facilement dans les régions où existent de nombreuses spores isolées; on y constate :

1° Que la spore expulse une substance formant une auréole autour d'elle, A (Fig. 3 et 4, pl. 100).

2° Qu'une partie du contenu de la spore se contracte et que, de ce fait, on y constate deux régions très distinctes : la région contractée C (Fig. 3 et 4) qui aboutira à la formation de la tête du spermatozoïde et la région abandonnée B.

Dans la figure 4, on voit la tête C du spermatozoïde toute formée et déjà à moitié sortie de la spore. En examinant la partie abandonnée B de la spore, on voit qu'elle est constituée par la substance hyaline des filaments en peloton qui la constituaient et dont le protoplasme basophile a émigré dans la tête du spermatozoïde. En effet, la spore résiduelle ne prend plus la coloration vive des spores qui n'ont pas encore évolué.

Si l'on examine à la loupe une spore encore incluse dans un spermatoblaste (A, fig. 1, pl. 100) et formant un spermatozoïde, on voit que la région qui prend déjà la forme de la tête du spermatozoïde contient un groupe de petites boules basophiles (1 μ 1/2 à 2 μ), très colorables, qui sont de fines spores formées sur les filaments pelotonnés constituant la grosse spore mère; ces fines spores étant détachées des filaments émettent chacune un *flagellum* ; on en distingue deux ou trois dans la spore A; la preuve de ce fait est d'ailleurs facile à donner, car il existe toujours, dans un champ étudié, un assez grand nombre de ces fines spores de 2 μ isolées et provenant de la fragmentation des grosses spores par les manœuvres d'écrasement; ces fines spores vues isolées sont toutes pourvues d'un fin et long *flagellum* (Fig. 1, 3, 4, 5, pl. 100; fig. 2, pl. 99).

La contraction du protoplasme basophile se fait donc par fusion des spores élémentaires formées dans la spore mère; il en résulte que la tête du spermatozoïde est constituée par la fusion d'un certain nombre de fines spores flagellées de 1 à 2 μ (j'en ai compté de 12 à 20), et il semble qu'il puisse en exister un plus grand nombre, émettant chacune un *flagellum*.

Le flagellum unique du spermatozoïde est formé par la fusion de ceux des spores élémentaires constituant la tête.

Résumant ces observations je concluerai.

1° Que le testicule des animaux est formé par la végétation mycélienne de la moisissure organique constituant l'animal;

2° Que cette végétation mycélienne forme des grappes de spermatoblastes dans le testicule.

3° Que les spermatoblastes sont constitués, comme certains périthèces des moisissures, par enroulement sur lui-même de l'extrémité d'un filament mycélien.

4° Que chaque spore des spermatoblastes est constituée elle-même, comme les gonidies des moisissures (celles des *Peronospora*, par exemple), par la ramification du gonidiophore et le pelotonnement de ses branches.

5° Que la spore forme, dans son intérieur, de fines spores flagellées identiques aux zoospores flagellées que forme une gonidie de *Peronospora :* les premières sont donc assimilables à des zoospores de même que la grosse spore qui les forme est assimilable à une gonidie d'un *Peronospora.*

6° Que le spermatozoïde des animaux est constitué par la fusion d'un groupe de zoospores issues des gonidies que forme leur moisissure organique spécifique dans les organes spécialement affectés à la reproduction.

Etude de la constitution de l'ovaire.

Cette étude ne peut pas, contrairement aux précédentes, être faite de façon fructueuse par le seul examen de préparations obtenues par écrasement du tissu. Elle nécessite l'examen des coupes minces de l'organe qui, seules, peuvent renseigner sur le mode de formation de l'œuf.

Pour une première série d'observations, faites sur des préparations par écrasement, je me suis adressé à l'ovaire du cobaye; les observations relatives au mode de formation de l'œuf ont été faites sur des coupes de l'ovaire de la chienne.

Ovaire du cobaye.

Je serai bref sur sa constitution. Les préparations par écrasement montrent trois espèces d'éléments :

1° De grosses spores portées par de longs filaments mycéliens (Fig. 1, 2, 3, 4, 5, pl. 101). Ces spores sont toutes formées par l'enchevêtrement en peloton des ramifications de leur pédicule; elles sont quelquefois disposées en grappe à l'extrémité des filaments.

2° De grosses masses mycéliennes formées par les filaments enroulés en peloton et portant des spores analogues aux précédentes. Ce sont les périthèces dans lesquels se forment les œufs. Ces masses opaques se prêtent mal à l'observation (Fig. 6, pl. 101).

3° Des éléments identiques aux boules encapsulées, portés par de courts pédicules mycéliens ayant une ou deux fois la longueur de l'élément, souvent moins, et naissant sur des branches latérales de rameaux mycéliens (A, B, fig. 7 et 8, pl. 101). Ces boules, en forme de poire, sont constituées par les ramifications sinueuses du pédicule de l'élément enchevêtrées en un tissu aréolaire. Au centre de ce tissu se constitue une boule d'un tissu identique, mais dont les filaments mycéliens sont plus nettement enroulés en peloton pour former une masse sphérique régulière fortement basophile; les filaments de cette masse portent eux-mêmes de petites spores très basophiles; certaines de celles-ci se fusionnent entre elles pour former une ou plusieurs petites sphères très régulières fixant plus énergiquement les couleurs basiques que le reste de la boule; dans certains noyaux, les masses ainsi formées et fondues ensemble prennent un tel volume qu'il paraît certain que, à un moment donné, la totalité de la boule centrale est occupée par une masse uniforme de protoplasme basophile.

Les observations faites ne fournissent aucun renseignement sur la destinée et le rôle de ces éléments.

Ovaire de la chienne.

Toutes les photographies qui fixent les observations faites (Pl. 102, 103, 104, 105, 106) ont été prises sur une même coupe de l'ovaire d'une chienne.

Le premier examen de cette coupe, fait à un faible grossissement, montre la constitution connue de l'ovaire.

1° Une partie périphérique (A, fig. 1, fig. 2, pl. 102) formée de fibres ondulées, souvent à peu près parallèles, s'enroulant en tourbillon autour des points où se forment les œufs, et de petites masses ou grosses granulations basophiles.

2° Une partie centrale (Fig. 3, pl. 102) formée de grosses cellules en forme de poire ou d'apparence sphérique, tassées les unes contre les autres et munies d'un gros noyau contenant un ou plusieurs nucléoles.

Nous retrouvons là les deux éléments que nous avons observés dans l'ovaire du cobaye; les fibres ondulées de la partie externe sont des filaments mycéliens portant des spores basophiles qui sont les multiples granulations éparses entre les fibres; les cellules de la partie centrale sont les boules encapsulées décrites précédemment. En examinant la partie centrale grossie, on voit cheminer entre ces cellules, ou boules encapsulées, le mycélium d'où naissent les ramifications qui les forment (Fig. 4, pl. 102). Certaines boules encapsulées sont assez visibles dans les figures 3 et 4 pour qu'on puisse se rendre compte de l'identité de leur constitution avec les boules encapsulées du cobaye et qu'il soit inutile de les décrire à nouveau.

Dans la région externe de l'ovaire, on voit les fibres ondulées s'enrouler en tourbillon autour des points où se forment les œufs.

En réalité, ces fibres, qui sont des filaments mycéliens d'une moisissure, s'enroulent ainsi pour former un périthèce identique à ceux que forment les moisissures végétant in vitro ou dans le milieu extérieur ; un périthèce de la moisissure organique spécifique de l'animal forme un ou plusieurs œufs comme le périthèce d'une moisissure cultivée in vitro.

Formation des périthèces.

Les fibres ondulées de la région externe de l'ovaire s'enroulent en spirale pour former une coque qui sera l'enveloppe du périthèce.

La figure 1, planche 103, montre le début de la formation d'un périthèce par enroulement en spirale de filaments paraissant émaner du rameau mycélien A dont les articles sont très distincts. Les figures 2, 3, 4, 5, contiennent d'autres périthèces à diverses phases de leur développement.

Le périthèce n'est formé, tout au début, que par des filaments mycéliens enroulés et constituant une masse de grosseur variable; la partie externe du périthèce paraît s'accroître par enroulement de filaments nouveaux, tandis que, dans la partie centrale, des spores naissent sur les filaments (Fig. 4). Dès ce moment la formation de l'œuf commence à devenir apparente.

Formation de l'œuf.

Diverses étapes de cette formation sont fixées dans les photographies des planches 104 et 105; ce sont les suivantes, depuis le début de la formation du périthèce :

1° Début de la formation du périthèce (Fig. 1, pl. 104).

2° Accroissement du périthèce par enroulement de filaments à l'extérieur et formation de spores à l'intérieur (Fig. 4, pl. 103).

3° Formation de spores par les filaments internes du périthèce; à mesure que cette formation de spores s'opère, les filaments mycéliens qui les forment prennent une disposition radiante (Fig. 2, pl. 104). Ces spores se forment en chapelets, à l'extrémité des filaments; ceux-ci prennent, dans certains d'entre eux, un aspect ventru comme celui d'un stérygmate (Fig. 2, pl. 104).

Les spores émises se détachent et deviennent libres au centre du périthèce.

4° Germination des spores centrales.

Elles émettent chacune un ou plusieurs filaments mycéliens sinueux, portant des appendices terminés par une petite spore basophile et formant par leur enchevêtrement un tissu aréolaire. Ce tissu forme, au centre du périthèce, une boule de volume croissant (Fig. 4, 5, 6, pl. 104, et 1 à 6, pl. 105). Le début de cette germination des spores est visible au centre du périthèce, dans la figure 2, pl. 102. A mesure que cette masse de filaments se développe, les spores qui la forment sont repoussées à la périphérie du périthèce. Cette masse de tissu aréolaire constituera le *vitellus* nutritif. Les fines spores formées par les filaments mycéliens sinueux constituant le tissu aréolaire sont les corps qui, dans l'œuf, et dans

tous les tissus en général, sont appelés mytochondries. Ce sont des zymospores de la moisissure organique.

5° Formation de la membrane vitelline.

Quand la masse centrale de tissu aréolaire a acquis un certain volume, les filaments de la périphérie, qui paraissent plus riches en protoplasme basophile (zone pellucide, fig. 2, pl. 105), se tassent les uns contre les autres (Fig. 3, pl. 105) pour former une membrane poreuse (Fig. 5, pl. 105, puis fig. 4) par les trous de laquelle passent ou s'engagent les fins filaments émis par les spores restées à l'extérieur de la membrane, et dont la végétation continuera à grossir le volume du vitellus (Fig. 4 et 5, pl. 105).

6° Croissance complète de l'œuf : couronne radiante.

Les spores externes, ainsi reliées et adhérentes à l'œuf par leur filament germinatif qui traverse la membrane vitelline, constituent la *corona radiata* (Fig. 3, 4, 5, 6, pl. 105) qui disparaîtra quand, le protoplasme des spores ayant passé dans l'intérieur de l'œuf, celles-ci disparaîtront par ce fait. La figure 7, planche 105, représente l'œuf parvenu à sa grosseur finale.

Formation de la vésicule germinative.

Les observations qui précèdent n'ont pas fait mention de la formation de la vésicule germinative parce que, en raison du hasard de la section, il est rare qu'elle y soit intéressée et visible.

Deux photographies (Fig. 4 et 6, pl. 105) montrent, soit le début de sa formation, soit une coupe passant entre le centre et la surface de la vésicule; ce début coïncide avec la formation, en certains points, de petites masses germinatives, résultat de la fusion des fines spores formées par le tissu aréolaire. Ces masses germinatives (visibles à la loupe dans les figures 4 et 6, pl. 105) émettent des filaments mycéliens qui se disposent de manière à circonscrire, par une nouvelle membrane formée de tissu aréolaire, une petite sphère au centre de la grande limitée par la membrane vitelline. Il est probable que les filaments du tissu aréolaire voisin contribuent à cette formation. La membrane limitante de la vésicule germinative est visible, avec les appendices sporifères qu'elle porte, dans les figures de la planche 106. Dans cette dernière, sont photographiés trois ovules : l'un dans les figures 1 et 2 (à deux mises au point différentes), un autre dans les figures 3, 4, 5 (à trois mises au point différentes), le troisième dans la figure 6.

L'étude de ces photographies à la loupe montre :

1° Que des filaments du tissu aréolaire extérieur à la vésicule germinative passent à travers sa membrane et viennent former des spores dans son intérieur.

On voit, d'autre part, des filaments partant des spores de la couronne radiante, c'est-à-dire externe à la membrane vitelline, traverser le *vitellus*, pénétrer à travers la membrane de l'ovule et se ramifier dans celui-ci. *Les spores de la couronne radiante continuent donc à écouler leur contenu dans l'ovule.*

2° Que l'intérieur de la vésicule germinative est constitué par des filaments mycéliens formant de grosses aréoles et constituant comme une trame de soutien.

3° Que les filaments mycéliens de la vésicule germinative émettent des spores fortement basophiles qui viennent se fusionner et constituer la tache germinative. Celle-ci doit être constituée par un grand nombre de ces fines spores, car on peut en compter 16 ou 17 à la loupe dans la tache germinative de la figure 4, planche 106, bien que l'œuf qui la forme ne soit pas encore à maturité.

Résumant ces observations, nous pouvons conclure :

1° Que l'œuf des animaux naît comme celui des moisissures, dans un périthèce; que celui-ci est formé par les filaments mycéliens de leur moisissure organique spécifique.

2° Que le *vitellus* est formé par une masse de filaments mycéliens.

3° Que dans les œufs des oiseaux, le *vitellus* nutritif (blanc d'œuf) est constitué par la liquéfaction d'une masse mycélienne. Ce fait a une certaine importance, car il prouve que l'ovalbumine et l'ovoglobuline de l'œuf proviennent de la liquéfaction de filaments mycéliens, ce qui explique avec quelle facilité ces substances pourront ultérieurement reconstituer des filaments mycéliens dans l'embryon. On peut en tirer, d'autre part, une indication utile qui éclaire sur le rôle et la destinée du fibrinogène, de la globuline et de l'albumine du sang.

4° Que la tache germinative est constituée par la fusion de fines spores (de 0 μ 4 à 1 μ) formées dans la vésicule germinative par les filaments mycéliens qui la constituent.

X. Etude des éléments figurés du sang.

Le meilleur procédé, pour étudier les éléments figurés du sang, consiste à centrifuger du sang oxalaté à 1 pour 100, à prélever une parcelle de la couche blanche qui recouvre la surface de la masse des globules rouges, à la mélanger à quelques gouttes d'eau salée à 8 pour 1000, à étaler ce liquide sur lame et à sécher rapidement sur la platine chauffante; on colore au dahlia et on lave pour enlever l'excès de colorant.

Dans de telles préparations, on constate que le sang contient :

1° Des globules blancs.

2° Des globules rouges.

3° Des hématoblastes de 5 μ et des globules ou hématoblastes variant de la taille de 5 à 7 μ.

4° Des éléments bacillaires fortement basophiles de longueurs différentes, se segmentant en éléments de plus en plus petits jusqu'à former des microcoques ayant comme diamètre la largeur des bacilles.

5° Des éléments bacillaires hyalins non basophiles.

6° Des granulations sphériques de tailles diverses :

A. Des granulations sphériques *originellement* réfringentes, hyalines ou basophiles ayant, soit 2 μ 8 à 3 μ, soit 2 μ, soit des dimensions intermédiaires ou un peu plus faibles.

B. Des granulations réfringentes de 0 μ 5 à 0 μ 8.

C. De fines granulations basophiles de 0 μ 3 à 0 μ 5 et d'autres encore plus petites de 0 μ 1 à 0 μ 2.

D. Des granulations de 0 μ 3 à 0 μ 5 qui paraissent étrangères au sang.

7° Des filaments sinueux, assez longs, portant des spores basophiles courtement pédiculées de 0 μ 3 à 0 μ 5.

8° Des masses germinatives de formes irrégulières, de taille variable, fortement basophiles et qui n'ont rien de commun avec les leucocytes.

Examinons successivement ces divers éléments :

1° *Globules blancs.*

Les observations antérieures ont montré qu'ils peuvent avoir plusieurs origines, soit relativement à leur mode de formation, soit relativement à leur provenance.

A. Ce sont le plus souvent des masses d'agglomération des éléments

de la moisissure organique spécifique; mais ils peuvent être aussi des leucocytes hétérogènes formés par agglomération des éléments des moisissures infectantes extérieures. Les leucocytes normaux de l'animal sont formés par l'agglomération des diverses espèces de granulations hyalines et basophiles, mentionnées plus haut, auxquelles viennent se joindre des éléments bacillaires basophiles qui contribuent à former le noyau avec les autres éléments basophiles.

B. Les leucocytes normaux de l'organisme peuvent provenir de la rate, peut-être d'autres organes; les leucocytes de cette origine sont représentés dans la planche 110, figures 3, 4, 5, 6.

2° *Globules rouges.*

La rate contient un nombre considérable d'éléments identiques aux globules rouges; ils proviennent certainement, au moins en partie, de cet organe. Les filaments mycéliens de la rate émettent de fins rameaux dont l'extrémité se ramifie pour former un tissu aréolaire dont la masse prend, soit la forme d'une poire plus ou moins allongée, soit une forme presque sphérique. Au centre du tissu aréolaire se forme un noyau de volume variable par fusion des spores formées par ce tissu.

Pour se rendre compte facilement de la structure et de l'évolution des globules sanguins, il convient de prendre, comme sujet d'étude, des globules rouges de grande taille, ceux de la tortue ou d'autres reptiles, par exemple; il convient, d'autre part, de les étudier sur des animaux jeunes. L'étude qui suit a été faite sur le sang d'un Alligator Mississipiensis, âgé de deux ou trois semaines, mis à ma disposition par M. Roule, professeur d'herpétologie au Muséum. Dans le sang de ce jeune alligator, j'ai observé les diverses formes du globule sanguin correspondant aux étapes successives de son évolution; ces étapes sont représentées dans la planche 107 et peuvent être suivies facilement de la figure 1, représentant l'élément qui vient d'être entraîné dans la circulation, à la figure 7 représentant l'élément parvenu à son état parfait.

L'élément représenté dans la figure 1 est une grosse cellule ou boule encapsulée, détachée probablement de la rate et possédant encore nettement son pédicule formateur A. Le tissu aréolaire de l'élément est très distinct, ainsi que les fines spores qu'il forme; on distingue assez facilement le gros noyau central D de l'élément. Deux autres éléments semblables A, B (Fig. 2), mais désorganisés, montrent de façon plus appa-

rente encore la constitution de leur tissu aréolaire et leur noyau. Dans la figure 3 se voit un autre élément A, possédant encore son pédicule D, et montrant que le protoplasme basophile du tissu aréolaire passe totalement dans le noyau; en effet, ce tissu a fixé faiblement le colorant.

La figure 5 montre une étape plus avancée; le globule a pris sa forme ovale et son pédicule a disparu, ou est souvent très peu apparent, mais la trame aréolaire est encore très visible; elle le devient de moins en moins (Fig. 4, 6) et ne se distingue plus que difficilement dans les globules parfaits (A, B, fig. 7; B, C, fig. 3). Cette trame redevient en partie visible si on colore des globules adultes par de la fuschine phéniquée qui détermine l'hémolyse par gonflement du globule, en des points localisés, sous forme de poches qui éclatent. Le tissu dilacéré de ces poches montre la trame aréolaire dissociée (A, B, C, D, fig. 8, pl. 107). Si le globule ne se gonfle qu'en certains points et non régulièrement dans toute sa masse, c'est parce que la trame aréolaire résiste et ne cède que dans les points les plus faibles où se ferment les poches.

Le globule sanguin n'est donc pas constitué par une substance enfermée dans une poche limitée par une membrane. C'est une masse de tissu aréolaire compacte, dont les filaments constitutifs émettent de fines spores (zymospores ou mitochondries).

Cette constitution est la même pour les globules rouges des mammifères. La planche 108 contient des photographies des globules du sang du cobaye colorés par le dahlia. L'observation a été faite par deux procédés différents : en premier lieu sur des préparations obtenues par fixation rapide des globules sur une lame par la chaleur, puis coloration au dahlia (Fig. 1, 2, 3, 5, 6, 7); en second lieu, en ajoutant un peu de sang à de l'eau salée à 8 p. 1000 et, en plus, un peu de solution de dahlia. Au bout de 25 à 30 minutes les globules ont fixé la presque totalité du colorant et on constate que leur trame est devenue visible si on observe le liquide entre lame et lamelle, à un fort grossissement (Fig. 4).

Dans ce dernier cas la trame globulaire, qui n'a été altérée par aucune manœuvre, a gardé intégralement son aspect et sa forme; on y distingue nettement les fines spores courtement pédiculées, qui naissent sur les filaments sinueux constituant cette trame.

Dans les figures 1, 2, 3, 5, 6, 7, planche 108, la forme des éléments a été altérée; mais on voit qu'ils ont pris une forme identique à celle qu'ils ont dans la rate, préparée de la même façon, par dessication rapide ; ils ont repris leur forme de poire obtuse ; un grand nombre possèdent encore un

fragment de leur pédicule adhérent à la partie pointue de la poire. Un certain nombre d'éléments ont la forme d'une poire allongée (A, fig. 1) comme beaucoup d'éléments de la rate; d'autres ont la forme d'une aubergine et sont encore munis de leur pédicule très apparent (B, C, fig. 1); ce dernier élément, commun dans la rate, montre bien que les globules sanguins proviennent de cet organe.

Les figures de la planche 109 montrent la quantité considérable de ces éléments dans la rate. Pour les reconnaître facilement, la silhouette de quelques-uns a été marquée d'un trait noir dans la figure 4 (B); on les retrouvera en B dans la figure 2.

Une nouvelle preuve de cette origine est constituée par l'existence, dans la rate, de nombreux éléments de même constitution mais plus petits, ayant 4 à 7 μ, et possédant toutes les formes que l'on connaît aux hématoblastes (Fig. 2 et 4). Ceux-ci ont donc, au moins en partie, la même origine que les globules sanguins.

3° *Hématoblastes.*

Un groupe d'hématoblastes, dont la dimension varie de 4 à 6 μ, est photographié dans la figure 1, pl. 111. En examinant les éléments situés à la périphérie de la masse ou ceux des figures 2 et 3, on voit quelquefois qu'ils émettent de fins filaments mycéliens; certains de ceux-ci sont encore adhérents aux hématoblastes (Fig. 1, et 2). Ces filaments bien développés se ramifient et portent de nombreuses et fines spores (zymospores) très courtement pédiculées. Les leucocytes émettent des filaments du même genre.

Il existe dans le sang une grande quantité de ces filaments. Ils paraissent provenir, pour le plus grand nombre, de la germination de spores réfringentes de 1 à 2 μ. Quand on dépose et sèche un peu de plasma dilué sur une lame de verre, on voit ces filaments enchevêtrés et formant des groupes dont l'un est photographié figure 8, planche 111. En examinant la masse à la loupe, on y distingue nettement les zymospores portées par les filaments; ceux-ci affectent deux types : les plus fins portent des zymospores basophiles de 0,4 μ en moyenne; il en est de plus gros qui portent des spores réfringentes, non basophiles, de 0 μ 8 à 1 μ. C'est là l'origine d'une partie, au moins, des zymospores que contient le sang (Serozyme, mittelstück).

4° *Eléments bacillaires.*

Le sang contient toujours des éléments bacillaires basophiles résultant de la segmentation de longs filaments mycéliens (Fig. 3 et 5, pl. 111) qu'on observe assez facilement dans les préparations. Ces filaments sont bien probablement émis par des masses germinatives fortement basophiles (dont plusieurs types sont représentés dans les figures 11, 12, 13, pl. 111), car on remarque à leur périphérie l'amorce de ces filaments.

Les éléments bacillaires se fragmentent à leur tour progressivement (Fig. 2 et 3, pl. 111) jusqu'à former des éléments sphériques (microcoques) ayant leur largeur comme diamètre (0 μ 6 à 0 μ 8).

Ces microcoques et bacilles basophiles se réunissent avec les spores réfringentes pour constituer les leucocytes d'agglomération normaux du sang; les éléments basophiles se fusionnent entre eux pour en former le noyau. Les éléments basophiles se réunissent d'autre part en masses germinatives de forme irrégulière (Fig. 11, 12, 13, pl. 111).

Des éléments bacillaires semblables se retrouvent dans tous les tissus.

5° *Granulations.*

Nous venons de voir l'origine des granulations basophiles de 0 μ 4 à 0 μ 5 (zymospores) et des granulations réfringentes non basophiles de 0 μ 8 à 1 μ.

En cherchant à la loupe les zymospores dans les diverses figures de la planche 111, on en trouve qui sont à peine visibles et ont 0 μ 1 ou 0 μ 2. Des granulations aussi petites peuvent être rejetées par les fins filaments mycéliens émis par les hématoblastes (formation endomycélienne) ou formées extérieurement sur les parois. Le fait est fréquent dans les moisissures cultivées in vitro.

On rencontre en outre dans le sang des granulations sphériques, incolores et réfringentes, ou basophiles et plus ou moins colorées; les unes ont de 1 μ 1/2 à 3 μ (Fig. 6, pl. 111). Elles sont réfringentes ou basophiles à un degré variable selon le nombre d'éléments basophiles (zymospores) qu'elles ont déjà fixés. Elles résultent probablement de la fusion de spores de 0 μ 8 à 1 μ; le volume de ces dernières s'accroît en outre par l'agglomération de zymospores de 0 μ 4 à 0 μ 5. On voit, dans les préparations, que certaines ont fixé une zymospore sur le côté ou deux zymospores placées aux deux extrémités d'un diamètre. Souvent,

la zymospore est visible au centre de la spore, celle-ci constituant une auréole blanche autour de la première; cette auréole blanche, due à la réfringence des spores hyalines, ne peut pas être confondue avec celle qui entoure les zymospores en giration et qui résulte de l'agitation du liquide.

La fixation des zymospores par des spores hyalines est plus nette quand on examine, entre lame et lamelle, du plasma dilué liquide et coloré par le dahlia, en ayant soin de mettre au point la face supérieure de la lame de verre sur laquelle tombent les spores.

Une certaine quantité de spores et zymospores du sang doivent certainement provenir de divers tissus; ce sont des éléments qu'il est impossible de différencier morphologiquement des éléments formés dans le sang même.

Enfin, on remarquera dans les photographies une autre espèce de granulations noir foncé, à contour très net, de dimensions variant de 0 μ 3 jusqu'à la limite de perception visuelle. Celles-ci sont des éléments étrangers au sang, apportés, au moins en partie, par le réactif colorant. Malgré une filtration soigneuse de la solution colorante, il est impossible de les éviter, car ils traversent les filtres.

6° *Filaments mycéliens du sang.*

Les filaments mycéliens émis par les hématoblastes, les leucocytes ou les spores, ont déjà été signalés plus haut. On rencontre en outre, dans le sang, des débris de mycélium beaucoup plus gros, de forme et de longueur très variables, provenant probablement des tissus.

7° *Masses germinatives.*

Elles ont été signalées plus haut; diverses formes sont représentées dans les figures 11, 12, 13, planche III. Elles ont une grosseur et des formes irrégulières et variées. Elles paraissent constituées presque uniquement d'éléments basophiles et avoir comme rôle celui d'émettre les filaments mycéliens qui se segmentent en bacilles et microcoques.

XI. Organe électrique de la torpille.

On sait que l'organe électrique de la torpille est constitué par une masse de prismes polyédriques, hexagonaux en général, placés verticalement entre le dos et le ventre de l'animal; chacun de ces prismes est cloisonné transversalement par une série de lamelles portant chacune le nom de lame de l'organe électrique, ou lame électrique. Les fibres nerveuses viennent se ramifier dans la lame électrique qui, pour cette raison, a été considérée comme l'élément actif de l'organe.

Il existe cependant un autre élément qui joue certainement un rôle important dans le fonctionnement de l'organe. Entre les lames électriques existe un espace rempli par une matière spongieuse très aqueuse, qui abandonne son liquide quand on la dépose sur une feuille de papier buvard; on devine, à ce fait, qu'elle est constituée par un tissu aréolaire emprisonnant de l'eau dans ses mailles. L'étude de cette matière est assez difficile, car on la désorganise presque totalement par dissociation ou par écrasement.

L'étude de l'organe électrique doit donc comprendre celle de la matière comprise entre deux lames, dans l'espace que nous appellerons une alvéole.

Etude de la lame électrique.

Plusieurs auteurs, et notamment Ranvier, ont décrit la terminaison des fibres nerveuses dans la paroi de l'alvéole; nous allons montrer que ces fibres ne se terminent pas dans la paroi *mais la constituent presque entièrement* et à l'exception seulement de la très mince couche d'éléments conjonctifs qui existe sur la paroi dorsale de la lame électrique et dont les éléments proviennent de la paroi des prismes.

La planche 112 contient des photographies de la face ventrale d'une alvéole de l'organe électrique de la torpille marbrée (Fig. 1, 2, 3, 5, pl. 12). Cette paroi, bien étalée sur une lame de verre, est séchée et fixée rapidement par la chaleur, puis colorée par le dahlia ou imprégnée par le nitrate d'argent. Dans les préparations colorées par le dahlia, on discerne facilement que les grosses fibres nerveuses, qui se ramifient à la surface de la membrane, sont des filaments mycéliens d'une moisissure du type *Mucor* ou *Aspergillus*. Ces filaments portent des dilatations contenant généralement une grosse spore ovale intramycélienne, quelquefois deux ou trois. L'aspect spécial des ramifications est connu (Fig. 5,

pl. 112). Certains rameaux se terminent par des fructifications en forme de boule sphérique, quelquefois ovale, qui sont du type *Aspergillus*, comme il sera démontré plus loin (Fig. 1, 2, 3, 5). Ces fructifications sont nettement indiquées dans une figure du *Traité d'Histologie* de Ranvier (Fig. 277).

Les autres rameaux émettent tous, latéralement, de très nombreux et fins filaments mycéliens, ramifiés eux-mêmes, et portant un nombre considérable d'appendices spiralés ou simplement sinueux, souvent droits, tous terminés par une fine spore (Fig. 4, pl. 112); ils se terminent, en outre, en émettant de nombreux filaments semblables eta près plusieurs ramifications dichotomiques successives.

Ces appendices sporifères, notamment les appendices droits, très nettement visibles dans la figure 4 avec leur spore terminale, sont de toute évidence les fructifications caractérisant la forme gonidienne de la moisissure dans ses ramifications terminales. En examinant ces ramifications et appendices à la loupe on verra que leur forme diffère sensiblement de celle qui en a été donnée par Ranvier *(Traité d'Histologie*, fig. 281) et d'autres auteurs.

Tous ces fins rameaux portant des appendices sporifères, spiralés, sinueux ou droits, cheminent à la surface de la membrane ou plongent dans son intérieur; c'est l'intrication de leurs branches et de leurs appendices qui constitue le tissu de la membrane, c'est-à-dire (Fig. 4, pl. 112) non seulement la face ventrale de la lame électrique, mais aussi la couche intermédiaire décrite par Ranvier. On peut vérifier ce fait, au niveau des déchirures de la membrane dans la préparation, en changeant la mise au point. On constate que toute l'épaisseur est constituée par le tissu enchevêtré des rameaux de la fibre nerveuse couverts d'appendices sporifères.

Cette intrication, dans tous les sens, des rameaux et de leurs appendices et dans toute l'épaisseur de la membrane, constitue évidemment une lame d'une grande solidité *et réalise, d'autre part, une multiplication énorme du volume et de la surface active de l'extrémité du nerf.*

Ce dispositif diffère assez sensiblement de celui qui a été décrit par Ranvier.

De ces observations nous devons conclure : *que la constitution de la membrane de l'alvéole de l'organe électrique de la torpille est identique à celle du sarcolemme de la fibre musculaire primaire ; ces deux membranes sont constituées par l'épanouissement des fibres nerveuses sur une grande surface.*

Ce qui constitue la différence entre l'alvéole de l'organe électrique et la fibre primaire du muscle est le contenu du sac membraneux formé par les terminaisons des fibres nerveuses.

Pour la fibre primaire du muscle ce contenu est, nous l'avons vu, un faisceau de fibres mycéliennes élémentaires parallèles constituées chacune par deux fibrilles élémentaires, une axiale droite, l'autre externe enroulée en spirale comme un ressort à boudin.

Pour l'alvéole de l'organe électrique, ce contenu est constitué par un liquide dans lequel viennent se ramifier des filaments nerveux qui ne peuvent provenir que des fibres à myéline constituant la paroi. Ces filaments ont une forme caractéristique, toute spéciale : ce sont des filaments très fins, *très longs*, enroulés en longues spirales continues et émettant latéralement de fins appendices terminés par une zymospore.

Ces filaments sont très fragiles et se brisent dans les manipulations de préparation. En effet, pour les préparer, je n'ai obtenu de bons résultats qu'en écrasant le contenu de l'alvéole entre deux lames qu'on fait glisser l'une sur l'autre; on fixe et sèche par la chaleur et on imprègne par le nitrate d'argent.

La figure 1 contient, dans sa partie supérieure, quelques fragments de ces longs filaments spiralés analogues à de très longs et fins ressorts à boudin.

Un grand nombre de ces filaments spiralés s'enroulent sur eux-mêmes à la manière d'un filament mycélien formant un périthèce, pour former des corps ovoïdes. On voit quelques-uns de ces corps dans les figures 6 et 7; on y distingue nettement l'enroulement en spirale du filament formateur et, en quelques endroits, la constitution élémentaire de celui-ci, c'est-à-dire son enroulement propre en spirale. Epars dans la préparation on observe une multitude de fins filaments sinueux, ramifiés, qui portent des appendices sinueux ou spiralés terminés par une zymospore. Ces fragments de filaments sont les débris des longs filaments spiralés et les branches latérales qu'ils émettent (Fig. 6 et 7, pl. 112).

En raison de l'identité de structure du sarcolemme de la fibre musculaire et de la paroi de l'alvéole, il est vraisemblable que ces deux membranes remplissent un rôle semblable dans les deux phénomènes de motricité ou de décharge électrique : celui de *déclancher*, soit la contraction musculaire, soit la décharge électrique.

Ayant déterminé que la fibre musculaire secondaire est constituée par deux fibrilles, l'une axiale droite, l'autre enroulée en spirale autour d'elle,

il ressort de ce fait que, le travail mécanique étant réalisé par la tension de ces ressorts à boudin, *le rôle du sarcolemme est de provoquer et de maintenir cette tension ;* il remplit ce rôle, sans doute, par les modifications de sa tension électrique (variation négative du muscle en contraction).

Indépendamment de cette détermination de la constitution des éléments actifs de l'organe électrique de la torpille, il est donc démontré qu'ils sont des éléments mycéliens et qu'ils appartiennent à la moisissure organique spécifique, puisqu'ils sont amenés dans l'organe par le nerf qui commande son activité.

***

La nature mycélienne de l'organe électrique de la torpille est attestée par le fait suivant :

Si l'on cultive sur gélose la substance de l'organe, prélevée aseptiquement et broyée, on en obtient la moisissure qui le constitue. J'ai obtenu cette moisissure sous la forme de colonies blanches à poils longs de 2 à 3 millimètres ou même plus, affectant le type gonidien *Aspergillus.*

En vieillissant, la culture prit une teinte vert pâle, puis jaune au centre et verte à la périphérie.

Examinée, cette moisissure présentait des particularités d'un grand intérêt. On y retrouvait (Pl. 113) :

1° Des fructifications identiques à celles que portent certains filaments de la membrane de l'organe électrique ; on verra ces fructifications de différentes formes dans les figures 1 à 5, planche 113. Dans la figure 4 un filament s'enroule en spirale pour former un périthèce ; sur la lame de l'organe électrique même, se forment des périthèces semblables par enroulement d'un assez gros rameau ; on en verra un dans la figure 3, planche 112.

2° On retrouve, sur les gros filaments mycéliens, le mode ou dispositif de ramifications des grosses fibres nerveuses de l'organe électrique appelé bouquet de Wagner. On voit un rameau mycélien d'*Aspergillus* se ramifiant en bouquet de Wagner dans la figure 3, planche 113 (à gauche), et un dans la figure 7 (au centre) ; dans ce dernier, la ramification de la fibre mère forme quatre rameaux émanant du même point.

3° Les gros filaments mycéliens de cet *Aspergillus* présentent des étranglements interannulaires, un cylindre central, et l'aspect moiré et nacré des fibres à myéline et de l'organe lui-même.

CHAPITRE IV

NATURE ET CONSTITUTION DES TISSUS VÉGÉTAUX

Ayant déterminé que l'organisme animal est formé par l'organisation d'une moisissure spécifique, il apparaissait que celle-ci devait représenter la forme ancestrale de chaque espèce à l'origine de l'apparition et du développement des organismes vivants sur le globe. Il en résultait également que, si les moisissures sont les formes ancestrales des animaux, elles doivent probablement être aussi celles des végétaux; la culture des tissus de ceux-ci confirma rapidement cette prévision. Je pus isoler facilement les moisissures organiques de nombreux végétaux et constater que chaque espèce est constituée par une moisissure particulière, spécifiquement différente de celle des espèces végétales voisines.

De ce fait, il résultait à nouveau qu'un végétal est constitué par une moisissure *organisée*. La recherche des éléments de celle-ci, dans un organisme végétal, démontre que les connaissances actuelles sur la constitution des tissus végétaux ne correspondent pas à leur organisation réelle.

Les indications que j'ai recueillies au cours de cette recherche ont été obtenues :

1° Par une étude de la feuille du poireau et des écailles du bulbe de l'oignon.

2° Par une étude du parenchyme des tubercules (pomme de terre), des racines (carottes), et des fruits (pomme, poire).

3° Par une étude du parenchyme de la feuille de l'*Althæa officinalis*.

4° Par une étude de la constitution de la racine.

5° Par l'étude de la constitution des champignons supérieurs (Hyménomycètes).

I. Etude de la constitution du tissu de la feuille du poireau (Allium porrum).

Les tissus de la tige, de l'écorce, de la feuille, sont décrits comme étant une masse de cellules cloisonnées, polyédriques, groupées côte à côte, dans laquelle on distingue certains éléments différenciés, faisceaux ligéro-ligneux, glandes ou organes sécréteurs, épiderme, etc.

Une coupe transversale mince d'un végétal donne l'impression que cette constitution des tissus végétaux existe réellement. La figure 1, planche 123, est une photographie d'une portion d'une coupe mince de la feuille du poireau. Elle donne bien l'impression d'un parenchyme de cellules polyédriques.

Cependant cette constitution n'est pas celle des tissus végétaux. La feuille du poireau est le premier organe végétal que j'ai examiné pour rechercher si, chez les végétaux comme chez les animaux, on retrouve dans les tissus la trace de leur origine mycélienne.

Ayant fait des coupes transversales assez épaisses que j'avais colorées au dahlia, mon attention fut de suite portée sur l'aspect particulier des régions dans lesquelles les tissus avaient été arrachés ou tiraillés par le rasoir. Deux de ces régions, photographiées, sont représentées figures 1 et 2, planche 124. On remarque dans ces figures :

1° En premier lieu que les parties saillantes A, B, de chaque figure, sont de gros éléments qui se ramifient et dont les branches divergent pour venir s'épanouir vers l'épiderme. Cette ramification en plusieurs branches ne fait pas de doute pour l'élément B, figure 2.

2° Que ces éléments sont inclus dans les mailles d'un tissu aréolaire qui constitue leur carcasse de soutien et qui est constitué par les fibres anastomosées limitant des espaces polygonaux.

3° En second lieu que, si l'on considère un élément cellulaire distinct, tel que A, figure 2, dont le contour de la membrane est visible, on voit que les espaces polygonaux ne correspondent pas à la limite d'une cellule. Exemple : les cellules B, figure 1, et A, figure 2, sur lesquelles la carcasse de soutènement forme plusieurs espaces polygonaux.

Les espaces polygonaux des coupes minces ne représentent donc pas les limites des cellules.

Chaque espace polygonal ne représente qu'une maille de la charpente de soutien, la paroi d'une seule cellule pouvant, sur une coupe mince,

correspondre à deux ou trois espaces polygonaux; les cellules B, figure 1, et A, figure 2, en sont un exemple.

J'ai pu constater, par de nombreuses observations, l'existence des dispositions suivantes dans le parenchyme :

1° La charpente de soutien est formée par des filaments ligneux ramifiés, dont les branches s'anastomosent entre elles pour former les aréoles; chaque branche est constituée par un faisceau de fibrilles.

2° La plupart des espaces polygonaux sont fermés par une membrane, *mais tous ne le sont pas :* certains restent ouverts et donnent passage aux tubes mycéliens[1] sur le trajet desquels se forment les éléments cellulaires.

3° La membrane qui obture chaque espace polygonal est formée par l'étalement et la ramification de fins rameaux mycéliens émanant de la fibre ligneuse constituant le périmètre de l'espace polygonal.

4° L'ensemble de la charpente de soutien constitue donc, en réalité, une série de canaux rigides limités par une membrane mince et dans lesquels sont contenus les tubes mycéliens de la moisissure organique et les éléments cellulaires qu'ils forment.

Ces diverses dispositions peuvent être constatées par l'examen, soit de coupes transversales de la feuille colorées au dahlia ou imprégnées par le nitrate d'argent, soit de préparations obtenues par raclage du parenchyme. Ces dernières sont faites de la manière suivante : avec la lame d'un bistouri, on racle la surface d'une feuille de poireau (partie inférieure, à 2 ou 3 centimètres au-dessus du collet). On étale sur une lame de verre le produit du raclage après y avoir ajouté une ou deux gouttes d'eau; on sèche à chaud et on colore au dahlia après évaporation; on lave ensuite à l'eau chaude pour enlever l'excès de colorant.

Les photographies des planches 125, 126, 128 ont été prises dans des préparations ainsi faites.

Ces préparations montrent les éléments isolés du parenchyme : éléments mycéliens, éléments cellulaires, carcasse de soutien, membranes.

Eléments mycéliens.

La figure 2, planche 125, montre un groupe de tubes mycéliens B, B, encore pourvus de leur charpente de soutien A, A, A, vue dans le sens longitudinal.

1. « *Tubes mycéliens* » *est employé ici et plus loin comme synonyme de gros filaments mycéliens.*

Les figures 3, 4, 5, 6 contiennent des tubes mycéliens arrachés de leur canal. Le tube mycélien A, figure 3, a été arraché avec deux ramifications, B, C, qu'il émet.

La figure 5 montre un tube mycélien de forme spéciale, identique à celle de certains filaments mycéliens de *Mucor* et d'*Aspergillus* ou même de *Penicilium*. Il présente une série de renflements ovalaires A, B, C, D, E, peu colorables par le dahlia entre lesquels on constate une partie étranglée basophile et plus colorée H, H, H. Ce filament mycélien présente une spore pédiculée F partant d'un étranglement H.

La figure 1 montre un gros filament mycélien d'une autre forme. Cet élément, analogue à une fibre nerveuse à myéline d'un animal, est identifié par ses stries transversales A, A, A, vestiges du cloisonnement et par son cylindre-axe B; ce tube émettait des branches latérales dont quelques-unes sont encore visibles; c'est un élément d'un faisceau libéro-ligneux.

La figure 6 contient un très long tube mycélien de *Mucor* dont une partie de la longueur seulement a été photographiée.

Carcasse de soutien et membrane.

Un fragment de cette carcasse est visible dans la figure 6, planche 125, en D; un fragment de la membrane arrachée avec lui y adhère. Cet élément montre que la paroi cellulaire n'a pas, sur toute son étendue, l'épaisseur que paraît indiquer une coupe mince telle que celle de la figure 1, planche 123; sur une telle coupe mince on ne peut pas établir de distinction entre la partie supérieure épaisse et la partie inférieure plus mince. Quand la membrane seule existe dans la coupe, la paroi est mince; quand c'est le filament de soutènement qui est vu, elle est épaisse.

Ce fait connu a été expliqué par un épaississement de la membrane en certains points; l'explication est donc inexacte, le filament qui forme épaisseur n'étant pas un épaississement de la membrane puisque c'est lui qui la forme, comme on le verra plus loin.

Les figures 1 (gr. 1100) et 2 (gr. 610) de la planche 126 représentent un autre fragment de la carcasse de soutien auquel adhèrent des fragments de membrane arrachés avec lui (gr. 610); les filaments de la carcasse de soutien émettent de nombreuses branches latérales B, C, D, E, F, G, etc., qui, par leurs ramifications étalées sur un seul plan, constituent la membrane qui ferme l'espace polygonal; les plus fines ramifications sont couvertes d'appendices spirillaires et sporifères dont l'intrication constitue

la membrane; la figure 3 de la planche 129 montre, d'autre part, un petit fragment de la carcasse, vu à un fort grossissement (1100 D), émettant de fines fibres participant à la constitution de la membrane.

La constitution de la membrane par la carcasse de soutènement est beaucoup plus apparente dans les préparations imprégnées par le nitrate d'argent. La planche 127 montre des parties d'une coupe transversale de la feuille du poireau préparée de cette façon (Fig. 1, gr. 1100; fig. 2 et 3, gr. 610). En suivant le bord de la carcasse de soutien constituant la maille A, figure 1, on en voit partir de nombreuses branches se ramifiant en fins rameaux qui portent une multitude d'appendices sporifères droits ou spiralés. En examinant les points où des fragments de membrane sont bien conservés (A, fig. 2), on constate qu'ils ont l'aspect d'un treillage identique à celui d'un panier, c'est-à-dire formé par de nombreuses petites branches parallèles entrecroisées dans deux directions perpendiculaires.

Il existe en outre, sur les membranes, de petites masses isolées d'où partent des filaments s'irradiant dans tous les sens et portant des appendices sporifères et spirillaires (C, B, fig. 1, pl. 127). *Ces masses, examinées à la loupe, se montrent rigoureusement semblables aux cellules névrogliques de l'encéphale, de la moelle épinière et des nerfs.* Elles sont en effet de même nature; chez les animaux comme chez les végétaux, ce sont de petites masses germinatives en voie de développement.

Le filament ligneux qui constitue la carcasse de soutènement n'est pas constitué par une seule fibre, mais par un faisceau de fibrilles; sa nature est identique à celle de la fibre spirale des vaisseaux dits spiralés; il y a identité certaine entre ces deux éléments parce que les fibres de la carcasse de soutien des cellules émanent des fibres spirales des vaisseaux.

La figure 3, planche 126, contient un fragment A de la fibre spirale d'un vaisseau. On considère cette spirale *comme un épaississement de la paroi;* elle est constituée, en réalité, par un faisceau de fibrilles, enroulé en spirale, dont les tours de spire sont réunis entre eux par une fine membrane formée par la fibre elle-même; en suivant le filament A, figure 3, planche 126, on distingue les fines branches latérales qu'il émet pour constituer la membrane.

Le filament spiralé des vaisseaux est donc une grosse fibre mycélienne constituant la carcasse de soutènement du canal et fournissant en même temps, par ramifications latérales, les fibres de soutènement du parenchyme.

L'émission de ces dernières par les vaisseaux spiralés est nettement visible dans la figure 2, planche 123.

Quant aux rapports qui existent entre cette fibre spirale et les éléments de la carcasse de soutien des cellules du parenchyme, ils peuvent être établis sans difficulté par l'examen de coupes transversales de la feuille imprégnées par le nitrate d'argent, telles que celle qui est représentée par une photographie dans la figure 3, planche 123. Cette figure montre un groupe de vaisseaux spiralés d'où émanent les fibres constituant la carcasse de soutien du parenchyme sous-épidermique (examiner à la loupe). La même démonstration est répétée dans la figure 1, planche 130.

Les filaments constituant la carcasse de soutien du parenchyme sous-épidermique envoient des rameaux qui pénètrent entre les cellules épidermiques et viennent former, au-dessus de celle-ci et à la surface de la feuille, un réseau assez épais de branches très ramifiées couvertes d'appendices sporifères qui constitue la cuticule (B, D, fig. 1, pl. 129).

Ce réseau envoie, *vers l'intérieur*, entre les cellules épidermiques, des branches ramifiées (C, fig. 2, pl. 129) ayant une configuration analogue à celle des glandes en grappes.

Dans la couche des cellules épidermiques, on remarque certains éléments qui ont la structure d'un vaisseau spiralé (A, fig. 1, pl. 129) et dont le canal se prolonge jusqu'à la surface de la feuille. Je n'ai pas pu constater s'ils communiquent ou non avec l'extérieur.

Eléments cellulaires du parenchyme.

Dans les préparations du raclage de la feuille, on observe de nombreux éléments sphériques ou ovalaires auxquels est encore adhérente une portion du tube mycélien de *Mucor* qui les a formés (Fig. 1, 2, 3, 4, pl. 128). Certains (Fig. 3) sont des dilatations mycéliennes d'un filament de type *Mucor;* d'autres sont des formations terminales (Fig. 1, 2, 4).

L'élément représenté dans la figure 3 est une dilatation mycélienne, car le filament formateur reste visible à son entrée et à sa sortie; l'élément contenu dans la figure 1 est une formation terminale. On distingue d'autre part, sur ces éléments, des vestiges de la carcasse de soutien. En examinant à la loupe et avec soin le parenchyme sous-épidermique à droite de la figure 2, planche 123, on y distinguera, *sous la carcasse de soutien*, des formations identiques ainsi que le filament qui les forme et

ceux qui en émanent. *On y verra des filaments cheminer dans les mailles du tissu aréolaire.*

L'examen des éléments contenus dans les figures 1, 2, 3, joint à l'examen à la loupe de la coupe représentée figure 3, planche 123, démontre :

1° *Que l'unité ou indépendance cellulaire n'existe pas :* chaque élément du parenchyme, considéré jusqu'ici comme une cellule, est formé par un filament mycélien dont il dépend et qui, lui-même, n'est pas indépendant, car il émane d'un autre filament plus gros que lui ; *en remontant à l'origine de tous ces éléments, on arriverait à la masse germinative qui les a formés. La cellule n'est pas indépendante, car si l'on sectionnait le filament mycélien qui la forme, elle périrait.*

2° Qu'il n'y a aucune correspondance entre les mailles polygonales que présente une coupe transversale mince et les éléments cellulaires, fait déjà exposé antérieurement.

Les résultats de cette série d'observations se résument ainsi :

1° Le tissu de la feuille du poireau est constitué par la végétation d'une moisissure dont les plus gros et les plus longs éléments mycéliens sont groupés en faisceaux de fibres parallèles qui sont les faisceaux libéro-ligneux.

2° Les éléments cellulaires du parenchyme sont des dilatations formées sur le trajet ou à l'extrémité de très nombreuses ramifications mycéliennes émises par les fibres des faisceaux libéro-ligneux.

3e Autour des éléments cellulaires du parenchyme existe une carcasse de soutènement formée par des filaments ligneux ; ceux-ci constituent, par leurs anastomoses, des espaces polygonaux qui limitent des aréoles polyédriques dans lesquelles cheminent les filaments mycéliens ou leurs formations. Ces aréoles ne sont pas complètement fermées ; elles constituent en somme des canaux dans lesquels végètent les éléments mycéliens

4° Les fibres ligneuses qui constituent la carcasse de soutènement émanent des vaisseaux spiralés.

5° Il n'y a pas de correspondance entre les espaces polygonaux qui apparaissent dans les coupes minces de tissu végétal et les éléments cellulaires ou dilatations, formés sur le trajet des filaments mycéliens. Un espace polygonal ne représente pas une cellule.

6° Les éléments cellulaires ou dilatations mycéliennes n'ont pas d'individualité ni d'indépendance ; leur vie et leur nutrition dépendent du filament mycélien qui les forme et du sclérote éloigné qui a donné naissance à celui-ci.

Constitution de l'écaille du bulbe de l'oignon.

L'examen microscopique de coupes minces permet de constater, dans l'écaille du bulbe de l'oignon, une organisation identique à celle de la feuille du poireau. On y distingue (Fig. 2, pl. 130) une carcasse de soutènement dans les mailles de laquelle cheminent des rameaux mycéliens renflés en boule (B, E, F) sur leur trajet et à leur extrémité. La carcasse de soutènement émane visiblement des faisceaux libéro-ligneux. Ces boules sont, d'autre part, très nettes sur le bord déchiré de certaines préparations (Fig. 3 et 4, pl. 131); sur certaines d'entre elles, on distingue la carcasse de soutènement.

Si, au lieu de colorer une coupe transversale par le dahlia, on l'imprègne fortement par le nitrate d'argent, on voit apparaître une multitude de détails qui étaient invisibles dans les préparations colorées. Dans certaines aréoles de la trame de soutènement, qui contiennent encore leur boule coupée transversalement ou intacte, on peut distinguer les détails de structure de l'intérieur de celle-ci (B, C, fig. 1, pl. 131); on voit que cette boule est constituée par des filaments pelotonnés, enroulés, ramifiés et couverts d'appendices sporifères; certains filaments sont terminés par des spores plus grosses qui sont, dans certaines cellules, des grains de chlorophylles et, dans les cellules profondes, des leucites incolores. Au centre de la boule se trouve souvent une masse arrondie, le noyau, constituée par un groupe de filaments pelotonnés; plusieurs de ces noyaux sont visibles dans la figure 2, planche 131.

D'autres détails intéressants ressortent dans les coupes imprégnées au nitrate d'argent. Dans celles que contient la planche 132, on distingue nettement que les fibres qui constituent la carcasse de soutènement émanent des faisceaux libéro-ligneux et, en particulier, des vaisseaux spiralés.

Dans la figure 3, représentant un petit faisceau libéro-ligneux, on voit nettement (examiner à la loupe) partir de celui-ci les fibres constituant la carcasse de soutènement et leur intrication au niveau des angles des aréoles; certaines fibres plus grosses que les autres se ramifient après un certain trajet.

Dans la figure 1, planche 132, on distingue de plus gros filaments mycéliens formant les boules (B, C) décrites plus haut; ces filaments et les boules qu'ils forment émanent nettement aussi des faisceaux.

II. Eléments constitutifs du parenchyme de la carotte.

Pour examiner ces éléments, une carotte est coupée longitudinalement par son milieu, la surface de section d'une des parties raclée avec précaution avec la lame d'un bistouri et la pulpe ainsi obtenue déposée sur une lame séchée à chaud, puis colorée au dahlia.

Ces préparations contiennent :

1° De longs filaments mycéliens de formes diverses émettant des branches latérales (Fig. 2, 3, pl. 133), et portant souvent un cloisonnement très apparent (Fig. 3). D'autres présentent un cylindre-axe de protoplasme basophile, comme les filaments mycéliens des *Mucor* et *Aspergillus* (Fig. 1, 2, 3, 4, pl. 134). Les extrémités des ramifications forment un fin tissu aréolaire dont les filaments sont couverts de zymospores sessiles ou courtement pédiculées (Fig. 5, pl. 134).

2° De grosses boules sphériques ou ovalaires à la surface desquelles la carcasse de soutien, arrachée avec elles, est encore visible (Fig. 6, 7, 11, pl. 134).

Certaines boules sont encore reliées par leur pédicule à une autre dilatation mycélienne qui leur a donné naissance (Fig. 9, pl. 134).

La membrane externe de ces boules est formée, comme les membranes animales (sarcolemme par exemple), par la division d'un rameau mycélien, l'étalement et la ramification de ses branches sur un seul plan (Fig. 10, 12); les plus fines ramifications forment un fin tissu aréolaire dont les branches tortueuses sont couvertes d'appendices spiralés ou droits terminés par des zymospores (Fig. 8, pl. 134).

Si l'on examine une coupe longitudinale mince de la carotte, colorée au dahlia, on y voit que le parenchyme est constitué par une multitude de sacs polygonaux, tassés les uns contres les autres et maintenus par une trame mycélienne fibreuse, solide, qui constitue la carcasse de soutènement du tissu (Fig. 1, pl. 133). Sur les bords déchirés de la coupe, on distingue plus nettement la forme des sacs et l'indépendance de la carcasse de soutènement.

Eléments constitutifs du parenchyme d'une pomme.

Dans des préparations faites comme il a été indiqué plus haut, on constate une constitution du parenchyme identique à la précédente. On remarque :

1° Des filaments mycéliens cloisonnés et ramifiés (Fig. 2, pl. 135). Certains de ces filaments possèdent un cylindre-axe de protoplasme basophile (Fig. 1), comme les filaments de *Mucor*, et émettent de courtes branches sur lesquelles naissent les grosses boules ou sacs sphériques que l'on considère comme les cellules du parenchyme (Fig. 5).

2° Des boules ou sacs sphériques ou ovoïdes; la paroi transparente de certains d'entre eux permet de percevoir les filaments mycéliens tortueux et pelotonnés qui constituent l'organisation de la cellule ainsi que leurs fines ramifications constituant un tissu aréolaire interne chargé de zymospores; des spores de plus grande taille sont formées par les gros filaments (Fig. 3, 4, pl. 135); les fines ramifications de tous les rameaux mycéliens, soit dans les membranes, soit dans les cellules, soit à leur extérieur, se terminent par un semblable tissu aréolaire, couvert d'appendices portant des zymospores (Fig. 6, 7, pl. 135).

***

Les observations faites jusqu'ici montrent que le parenchyme végétal est constitué essentiellement :

1° Par des éléments mycéliens dilatés en boule sphérique ou ovalaire, un même filament pouvant porter une série de ces dilatations; celles-ci sont les éléments qu'on a considérés comme les cellules du parenchyme. Ces dilatations ou cellules ne sont pas autonomes, une série d'entre elles étant formée par un filament mycélien qui, lui-même, dépend d'un rameau plus gros dont il émane.

2° Par une carcasse fibreuse de soutien dont les éléments forment un réseau aréolaire dans les mailles duquel les éléments mycéliens se développent.

3° Par des vaisseaux spiralés; leur fibre spirale est indépendante et est constituée par un filament mycélien (ou un faisceau de fibrilles) donnant naissance latéralement aux fibres de la carcasse de soutien.

4° Par des filaments mycéliens cloisonnés, longitudinaux, émettant de nombreuses ramifications latérales qui portent les dilatations qu'on considère comme des cellules du parenchyme.

Ces connaissances ont été acquises par divers moyens, soit par l'étude des éléments dissociés, soit par l'étude des coupes transversales ou longitudinales; si la conformation anatomique que je viens d'exposer n'a pas été vue jusqu'ici, c'est parce que le procédé employé pour les études

d'histologie botanique, l'examen des coupes minces, est incapable de déceler clairement les rapports qui existent entre les éléments. Cependant, il est désirable de pouvoir constater ces rapports de façon certaine, particulièrement pour établir que l'indépendance cellulaire n'existe pas et que toute *cellule, considérée jusqu'ici comme indépendante, vit par le filament mycélien qui la forme et qui dépend du sclérote éloigné dont il émane.*

J'ai pu établir nettement, dans l'étude qui suit, que les éléments d'un parenchyme végétal *sont formés par des ramifications mycéliennes qui émanent des éléments des faisceaux libéro-ligneux et par les ramifications terminales de ces éléments.*

III. Etude des rapports qui existent entre les faisceaux libéro-ligneux et les éléments du parenchyme, dans la feuille de l'Althæa officinalis.

Pour faire cette étude, il faut rendre visibles les éléments d'un faisceau libéro-ligneux de manière à pouvoir les suivre dans leur trajet et constater les rapports qu'ils présentent avec les cellules du parenchyme; pour réaliser cette condition, il faut arracher avec une fine pince un assez large lambeau d'épiderme de la face inférieure d'une feuille : celle de l'*Althæa officinalis*, par exemple; ce lambeau est arraché le long d'une nervure de manière à découvrir celle-ci en même temps que le parenchyme ; il suffit d'arracher un lambeau de 5 à 6 millimètres de côté pour avoir une large plage d'examen, mais l'opération est difficile; c'est un jeu de patience auquel il faut consacrer une heure ou deux pour réussir convenablement. La plage découverte est découpée au bistouri et placée sur une lame de verre ainsi que le lambeau enlevé, le parenchyme nu en haut; on y ajoute une goutte d'eau et on recouvre d'une lamelle.

Comme on le verra par les photographies jointes à cet exposé, l'examen de la préparation est assez facile, à *la condition de s'abstenir de toute coloration;* en effet, les photographies des planches 136, 137 ont été obtenues sur une préparation non colorée. La photographie est plus difficile à réaliser que l'examen direct; la lumière projetée sur la préparation détermine une réaction chimique intense dans le tissu végétal vivant et fait apparaître très rapidement un trouble qui obscurcit la préparation; ce trouble est visible sur la gauche des photographies 1, 2, 3, pl. 137.

Dans ces préparations, l'étude des cellules du parenchyme est facilitée par le fait qu'elles sont disposées en chaînes de trois à six séparées les unes des autres par les lacunes aréifères; leurs contours nets et la transparence de leur membrane permettent l'étude de leurs rapports réciproques.

La possibilité de suivre un élément à diverses profondeurs, en faisant varier la mise au point du microscope, permet de se rendre compte exactement de son point de départ et de son point d'arrivée; aussi, l'examen direct à l'œil permet de donner une démonstration plus précise que l'examen d'une photographie, celle-ci n'étant nette que sur un seul plan.

Les photographies originales de la planche 136 (Fig. 1 et 3) sont faites

au niveau d'une petite nervure dont deux éléments au moins présentaient les ponctuations des tubes criblés; les figures 2, 4, 5, sont des agrandissements des précédentes (2 D). Par l'examen direct de la région photographiée, je vis nettement :

1° Que les ponctuations des tubes criblés, vues de l'intérieur sont, au moins pour un grand nombre, des trous correspondant au canal d'un filament mycélien, rameau latéral émis par le tube criblé.

2° Que le filament ainsi émis entre, après un court trajet, dans une cellule du parenchyme et que c'est lui qui, par des ramifications, constitue celle-ci.

3° Que la cellule formée émet un ou plusieurs autres filaments mycéliens, généralement très courts, qui forment à leur tour une autre cellule accolée à la première et la suivant en chaîne; quelquefois, un tube mycélien émis par une cellule va en constituer une autre beaucoup plus loin.

4° Que les filaments tortueux et pelotonnés dans les cellules forment des spores *vertes*, qu'on voit nettement pédiculées et adhérentes au mycélium, et qui sont les grains de chlorophylle.

5° Que les tubes, criblés ou non, qui constituent la nervure, sont des filaments mycéliens de la moisissure organique, et que les éléments du parenchyme sont des dilatations mycéliennes en chapelet nées sur les branches latérales qu'ils émettent.

Par l'examen direct, il est très facile de voir et suivre les rameaux mycéliens qui, partant des tubes cloisonnés de la nervure, se rendent aux cellules. En examinant avec une forte loupe les figures 3 et 5, planche 136, on trouvera un certain nombre de ces ramifications assez nettement visibles en A, B, C, D, E, F, G, H, I, U, V.

Dans la figure 5, planche 136, on peut suivre une ramification latérale B (qui a été renforcée par un trait pointillé et dont l'orifice dans le tube mycélien de la nervure est marqué par l'ombre A), jusqu'à la cellule J qu'elle forme; celle-ci émet plusieurs nouvelles branches, l'une d'elles forme la cellule K qui, elle-même, donne naissance aux cellules L, Q et T, la cellule Q étant reliée à K par le filament R; la cellule N est formée par un filament issu de la cellule O.

Le tube mycélien qui relie deux cellules est formé par un filament spiralé: un filament de ce genre, P, est nettement visible entre les deux cellules N, O, qu'il relie. Ainsi apparaît la liaison qui existe entre les cellules qui constituent le parenchyme de la feuille; ces cellules n'ont pas d'individualité; elles sont des éléments formés par des filaments mycé-

liens émis par les longs tubes cloisonnés qui constituent les nervures, c'est-à-dire par les éléments des faisceaux libéro-ligneux.

Remarquons, ici, que certains éléments normaux du parenchyme (A, B, C, fig. 4) ont une forme particulière que nous rappellerons plus tard; nous constaterons en effet, ultérieurement, que les téleutospores de la *Puccinia malvacearum*, qui ont été prises pour des spores d'un champignon parasite, sont des éléments appartenant au végétal, mais déviés dans leur forme; les téleutospores des pustules de *Puccinia* ont fréquemment la forme des éléments A, B, C, figure 5, notamment avant leur développement complet.

Le parenchyme d'une feuille normale de blé, d'orge ou d'avoine (une feuille jeune d'une graine germée depuis huit jours), contient également des éléments identiques aux téleutospores des puccinies de ces graminées; d'autre part, les cellules arrondies du parenchyme sont les éléments qui, végétant anormalement dans les conditions nouvelles où ils ont perdu leur chlorophylle, ont été prises pour des urédospores.

La liaison qui vient d'être exposée entre les divers éléments de la feuille de l'*Althæa* peut-être établie d'une manière aussi probante, en suivant les tubes mycéliens cloisonnés et parallèles qui constituent la nervure, pour déterminer ce qu'ils deviennent à leur terminaison.

Si l'on suit une assez grosse nervure, constituée par un gros faisceau de ces éléments, on remarque que ceux de la périphérie se terminent brusquement, les uns après les autres, en se ramifiant d'une façon particulière pour constituer des éléments du parenchyme. Les figures 1, 2, 3, de la planche 137, représentent une région où trois fibres A, B, C, d'une nervure se ramifient; ces trois figures sont des photographies faites avec une mise au point différente.

Si nous suivons seulement les deux fibres B et C, fig. 1, nous constatons que la ramification se fait de la manière suivante :

1° La fibre B, figure 1, se termine par un dernier élément cloisonné D qui en émet trois autres, E, F, G, par ramification; on devine vaguement la ramification des éléments E et F; quant à l'élément G, il émet trois branches L, M, N. Cette région est voilée par un brouillard qui se forme rapidement et est dû à la réaction des éléments chlorophylliens à la lumière de l'arc électrique.

2° La fibre C, figure 1, se termine par l'article cloisonné H qui émet, par ramification, trois cellules, I, J, K, qui ont déjà la forme des élé-

ments normaux du parenchyme aérifère. La naissance de ces trois éléments sur l'article H est des plus nettes dans les figures 1 et 2.

Ils forment eux-mêmes quatre nouveaux éléments, P,Q, R, S, visibles plus nettement dans la figure 3 (F, H, I, J); ceux-ci en forment à leur tour de nouveaux, *par émission de plusieurs petits tubes mycéliens, nettement visibles à la partie supérieure des éléments O, P, figure* 1. Si l'on examine à la loupe la région qui est au-dessus des cellules O, P, Q, R, figure 1, on voit plusieurs de ces tubes assez longs dont l'un T aboutit à la cellule qu'il forme.

Si nous examinons maintenant les fibres qui constituent la nervure, nous voyons qu'elles ne diffèrent pas des gros filaments mycéliens des moisissures du type *Mucor* et *Aspergillus ; elles présentent les mêmes traits de cloisonnement, possèdent comme elles des étranglements interannulaires et un cylindre-axe très visible* (A, B, C, fig. 2; A, B, C, fig. 3, pl. 137).

Nous souvenant que la fibre nerveuse à myéline constitue totalement, par sa ramification, les lames de l'organe électrique de la torpille, nous devons conclure que certaines fibres des nervures de la feuille des végétaux, filaments mycéliens du type *Mucor* ou *Aspergillus* comme les fibres à myéline, sont morphologiquement semblables à ces dernières et leur sont assimilables. Elles doivent jouer, à l'égard des éléments du parenchyme végétal, le rôle trophique que jouent les fibres nerveuses à l'égard des éléments des tissus ou organes de l'animal.

Le parenchyme de la feuille des végétaux est donc constitué par les ramifications latérales et terminales des fibres mycéliennes constituant les faisceaux libéro-ligneux (tubes criblés notamment) ; ces ramifications forment, sur leur trajet, des éléments globuleux qui sont les cellules du parenchyme.

Les feuilles de végétaux sont atteintes de maladies caractérisées par la présence de pustules ou excoriations dont la formation a été attribuée à des champignons parasites. La feuille du cognassier présente, par exemple, des excoriations produites, croit-on, par la végétation d'un parasite : *le Stromatinia cydoniæ* dont les spores, accumulées sous l'épiderme, le soulèvent et le déchirent. La figure 4, planche 138, représente, d'après Delacroix et Maublanc, une fructification gonidienne du *Stromatinia*. On remarque, sur cette figure, que le mode de ramification terminal des filaments mycéliens du parasite est identique au mode de ramification terminal des filaments mycéliens des nervures. En plus, les gonidies (grossies à la partie inférieure de la figure) *ont une constitution identique*

aux éléments du parenchyme de la feuille et sont réunies entre elles par un filament (*disjunctor*, inexactement représenté dans la figure) identique à celui qui relie entre elles les cellules du parenchyme (filament P, fig. 5, pl. 136).

Cette identité provient du fait que la lésion n'est pas produite par un parasite; les filaments mycéliens qui viennent se ramifier sous l'épiderme et y former des éléments anormaux qu'on a pris pour des gonidies ne sont pas ceux d'un parasite, *mais ceux des faisceaux libéro-ligneux de la feuille même* qui, sous l'influence de causes défavorables, végètent sous une forme anormale.

La preuve en est facile à donner en cultivant les gonidies sur gélose sucrée et, en même temps, le tissu sain de l'écorce ou de feuilles non atteintes. Dans les deux cas, ce sont les mêmes formes gonidiennes *de la moisissure organique du cognassier qui apparaissent.*

IV. Constitution et nature de la racine.

Pour cette étude, on met germer des grains de blé ou d'avoine dans du sable stérile humide et fin; quand la plantule a 10 à 15 centimètres de haut, on enlève avec une cuiller la masse de sable contenant les racines d'une plantule et on reporte celle-ci avec précaution dans un vase plein d'eau; le sable tombe sans détériorer notablement les racines. On coupe les radicelles à un centimètre de leur extrémité; on les place dans une solution faible de dahlia, puis dans l'eau pure; on les place ensuite sur une lame de verre sur laquelle on a mis cinq ou six gouttes d'eau pour permettre l'étalement des poils radicants. La planche 138 contient des photographies de radicelles de blé préparées de cette manière. Dans de telles préparations on constate :

1° Que la racine jeune est formée par des filaments mycéliens parallèles groupés en faisceaux qui, vers l'extrémité des radicelles, perforent la membrane externe pour venir constituer les poils radicants (Fig. 1, 2, 3, pl. 138).

2° Que les poils radicants ainsi constitués sont des filaments mycéliens ayant les caractères de la végétation du type *Mucor* (Fig. 6).

3° Que certains de ces filaments forment à leur extrémité les fructifications caractéristiques du type *Mucor*. Deux filaments, A, B, portent une fructification dans la figure 2. La figure 3 montre un autre filament terminé par une fructification dont les spores sont tombées, mais ayant encore sa columelle en place.

4° Qu'entre les poils radicants, et tout autour de la radicelle, existe une abondante végétation de fins filaments mycéliens émettant latéralement des zymospores (Fig. 5, pl. 138). Certains de ces filaments paraissent émaner des poils radicants, mais la plupart émanent de masses germinatives qui leur donnent naissance, ou de spores des fructifications de *Mucor* germées.

5° Que l'extrémité de certains poils radicants, riche en protoplasme basophile, se segmente pour libérer de gros articles ayant le même diamètre que le filament mycélien et une longueur environ deux fois plus grande; ces articles, *qui sont en réalité d'énormes bactéries*, deviennent des masses germinatives et émettent de fins filaments mycéliens.

La racine est donc constituée, comme la feuille, comme un tubercule, par des éléments organisés d'une moisissure en végétation. Les poils ra-

dicants, destinés à l'absorption, sont constitués par des filaments mycéliens qui, sortant de la racine, viennent s'insinuer entre les fines particules du sol.

Les observations que nous venons de faire ont une portée plus étendue et nous font connaître une fonction nouvelle, inconnue, ayant une importance capitale dans la nutrition des végétaux.

Cette fonction nouvelle est révélée :

1° Par le fait que les filaments mycéliens qui constituent les poils radicants émettent, à leur extrémité libre, c'est-à-dire à l'extérieur et dans la terre, des fructifications du type *Mucor*, ou, par segmentation, des articles qui fonctionnent comme masses germinatives.

2° Par le fait que ces masses germinatives ou les spores de ces fructifications, une fois émises dans la terre, évoluent et constituent autour des radicelles une végétation mycélienne indépendante qui forme des zymospores, des spores et des éléments bactériens.

Ainsi, la moisissure constituant la plante rejette au dehors, dans la terre, une grande quantité de spores ou autres éléments en vue de développer la végétation mycélienne dont on constate l'existence autour des radicelles et dans le but de former des zymospores. C'est donc là une fonction semblable à celle qui consiste, pour les animaux, à expulser dans l'estomac ou l'intestin, sous forme de ferments digestifs, les zymospores à activité spéciale qui se forment dans les glandes digestives.

Les aliments du végétal répandus dans la terre ne pouvant pas être absorbés sans subir une transformation chimique, le rôle de la fructification extérieure, dans la terre, des filaments mycéliens constituant les poils radicants des radicelles, s'éclaire; cette fructification est l'acte d'élaboration d'un suc digestif ou transformateur.

V. Constitution des champignons supérieurs.

La constitution du parenchyme étant identique chez tous les hymenomycètes, il n'est pas besoin de faire un choix parmi eux pour l'étudier; l'espèce utilisée pour ma description est le *Collybia velutypes*. Un morceau du pied est dissocié finement sur une lame de verre, dans une goutte d'eau; la préparation est séchée à chaud, colorée au dahlia, lavée et séchée à nouveau.

L'examen d'une telle préparation montre que le pied du champignon a une constitution très simple; il est formé de tubes mycéliens parallèles identiques aux filaments du type *Mucor* des moisissures. Des faisceaux de ces tubes sont photographiés dans les figures 1, 2, 4, planche 139. On y remarque les traits de cloisonnement et un cylindre-axe présentant des étranglements au niveau de ceux-ci. L'un de ces tubes, montrant son cylindre-axe, un trait de cloisonnement et un étranglement, est isolé dans la figure 5. Il existe en outre, à côté de ces fibres du type *Mucor*, d'autres fibres plus petites (A, fig. 4), n'ayant généralement pas de cylindre-axe apparent, à traits de cloisonnement très rares ou non cloisonnés. Ces fibres diffèrent des précédentes par les mêmes caractères qui différencient les fibres de Remak des fibres à myéline dans les nerfs. Ces fibres fines émanent, soit des fibres du type *Mucor*, soit de masses germinatives incluses entre elles.

Sur certains points de leur trajet, certaines fibres présentent des dilatations sphériques ovalaires ou en fuseau intéressant, soit le cylindre-axe seul, soit toute la fibre (A, B, fig. 1, pl. 139) ; ces dilatations se suivent en chapelet et sont séparées par un rétrécissement riche en protoplasme basophile.

Un tube du type *Mucor* isolé montre, dans la figure 6 :

1° Le réseau de Lanterman.

2° Le cylindre-axe et un étranglement.

3° Une multitude de petits appendices sporifères spiralés à la surface du tube mycélien.

4° Les spores et zymospores qui existent en grand nombre autour du tube mycélien (visibles également dans les figures 3 et 5).

Le pied d'un champignon hyménomycète est donc constitué par un faisceau de tubes mycéliens parallèles s'étalant ensuite en parasol pour constituer le chapeau.

Les champignons constituent donc les premières formes organisées des moisissures. Chaque espèce de champignons est formée par une moisissure spécifique; j'ai isolé et cultivé les moisissures organiques de nombreuses espèces de champignons; quelques-unes sont représentées dans les planches 326 à 329 ; les formes gonidiennes obtenues sont principalement des types *Penicilium*, *Aspergillus*, *Mucor*, *Verticilium*, *Monilia*, *Acremonium*, etc.

La connaissance de la nature des champignons, la culture et l'étude des propriétés de la moisissure organique qui les constitue, démontrent qu'ils ne sont pas toxiques mais *pathogènes ;* la substance si dangereuse que contiennent certaines amanites est constituée par les zymospores de la moisissure organique; le pouvoir de ces zymospores n'est pas détruit à 100°.

***

L'étude des tissus des végétaux nous donne donc la démonstration que ceux-ci sont constitués par une moisissure organisée.

Le végétal est constitué par des faisceaux d'éléments mycéliens (faisceaux libéro-ligneux) qui émettent autour d'eux une multitude de branches latérales formant sur leur trajet les éléments du parenchyme (bois, écorce, feuille).

La connaissance de la nature et de la constitution des organismes végétaux nous permettra d'établir, ultérieurement, que les maladies qui les atteignent sont autogènes et non pas dues à des éléments parasitaires; elles résultent d'une transformation anormale de la moisissure organique spécifique placée dans des conditions de nutrition défectueuses.

Les résultats de l'étude de quelques-unes de ces maladies ont des conséquences imprévues et importantes parce qu'elles nous fournissent une première notion précise sur l'évolution des êtres organisés, c'est-à-dire sur l'organisation des moisissures et la formation des espèces d'êtres organisés. J'expose ici ces faits parce qu'ils se rapportent à la nature *et à l'origine des espèces de champignons.*

On a attribué la maladie appelée pourriture grise des raisins à un parasite appelé *Sclerotinia Fuckeliana.* On sait que ce parasite se présente sous deux formes différentes : sur les raisins, il possède la forme d'une moisissure grise, le *Botrytis cinerea ;* cette moisissure forme, par pelotonnement de ses filaments, des boules noires appelées sclérotes. Ceux-ci, mis à germer dans du sable humide, développent un champignon déjà

nettement organisé, une Pezize. Il y a là un fait important et connu montrant qu'une moisissure peut donner naissance à un champignon organisé et dont, jusqu'ici, l'importance n'a pas été appréciée à sa valeur relativement à l'évolution des êtres organisés.

En étudiant cette maladie, je pus établir que le *Botrytis cinerea*, qui se développe sur les raisins, n'est pas un parasite, mais une forme gonidienne de la moisissure spécifique de la vigne. La *Peziza Fuckeliana*, deuxième forme du parasite, est donc également *une forme végétative de la moisissure organique de la vigne.*

Rapprochant de ce fait d'autres déjà exposés antérieurement, nous savons donc maintenant :

1° Que quand un individu végétal, ou une de ses parties seulement, meurt, c'est seulement son organisation qui disparaît. La matière vivante ou moisissure organique qui constituait l'individu ne meurt pas; elle change seulement de forme et passe à l'état de moisissure errante, non organisée.

2° Que la moisissure qui a perdu son organisation et survit, végétant sur tous les milieux où on la transporte, forme des sclérotes qui sont une masse de mycélium pelotonnée dans un but spécial, la formation de grosses spores qui, en somme, sont des œufs. Le sclérote est donc une formation *déjà organisée* qui réapparaît immédiatement dans la moisissure.

3° Que ce sclérote reproduira la même moisissure si on le sème sur du sable, mais que, si on le met dans d'autres conditions, il formera une nouvelle espèce présentant une organisation très nette et bien plus compliquée que celle du sclérote : il suffit d'enterrer le sclérote dans du sable et il donne, en germant, un champignon, la *Peziza Fuckeliana.*

Ainsi, quand un végétal, la vigne, par exemple, meurt, c'est seulement son organisation qui disparaît; sa matière organique vivante quitte l'organisme et se développe librement, sans limite dans l'espace pour son développement, sous la forme d'une moisissure non organisée, mais qui, si elle trouve une condition favorable, se réorganise aussitôt et forme un nouvel être organisé tout différent du premier, un champignon.

L'organisme animal libère de la même façon, en mourant, la moisissure organique qui le constituait et qui végète également sur tous les milieux extérieurs propices, sur la terre par exemple. La moisissure ainsi libérée forme des sclérotes comme une moisissure provenant d'un organisme végétal. Ces sclérotes peuvent donc ainsi donner naissance à un champignon.

Ainsi apparaît l'origine des champignons. C'est bien le premier stade de l'organisation de la matière vivante. Ils proviennent (au moins certaines espèces) de l'organisation *peut-être récente et continue*, de la moisissure organique errante des espèces animales et végétales libérée par la mort des individus.

Il sera probablement possible de connaître bientôt de quels végétaux ou animaux proviennent les espèces de champignons les plus connus, par la confrontation des formes gonidiennes de la moisissure organique de ces espèces avec celles de la moisissure organique des végétaux et des animaux. J'ai déjà isolé un grand nombre de formes gonidiennes de la moisissure organique des champignons les plus répandus; je possède également celle d'un certain nombre de végétaux, mais encore insuffisant.

Par cette confrontation nous pourrons savoir, par exemple, si on trouve presque toujours le *Cortinarius largus* de préférence sous les hêtres parce qu'il est une forme *réorganisée* de la moisissure du hêtre libérée sur la terre, autour du tronc de l'arbre, par les feuilles et les fruits tombés de celui-ci.

CHAPITRE V

Nous voici parvenus au terme des investigations qui avaient pour but la détermination de la nature des éléments anatomiques des tissus des êtres vivants.

Les résultats obtenus modifient profondément les conceptions actuelles sur la constitution histologique des tissus animaux et végétaux et sur les phénomènes physiologiques dont ils sont le siège.

Un être vivant est constitué par une moisissure organisée identique chez tous les individus de même espèce.

Cette moisissure est la forme ancestrale de l'espèce.

Dans l'organisme animal, le sang est le milieu de culture de la moisissure organique. Les globules rouges sont des éléments de la moisissure qui prennent l'oxygène extérieur pour le porter en tous les points où elle végète. Les globules blancs sont des masses d'agglomération ou masses germinatives destinées à former des éléments nouveaux.

Les zymospores sont de fines spores douées du pouvoir fermentatif quand elles sont libres; elles naissent dans le sang sur des filaments mycéliens émis par des spores ou par d'autres éléments; elles naissent également sur des filaments mycéliens de la moisissure constituant les organes et possèdent, dans ceux-ci, des propriétés particulières.

Les éléments anatomiques des organes, foie, glandes diverses, etc., déversent dans le sang des zymospores différenciées qui leur sont particulières.

Les glandes digestives déversent dans l'intestin leurs zymospores différenciées qui constituent les ferments digestifs, pepsine, trypsine, etc.

Ces connaissances nouvelles étaient des plus suggestives; il était bien

apparent qu'elles jetaient une vive lumière sur de nombreux phénomènes restés obscurs jusqu'ici et dont le déterminisme était impossible sans ces connaissances. Comment éclaircir le mécanisme de l'anaphylaxie en ignorant qu'une substance anaphylactisante contient les éléments *vivants* de la moisissure organique de l'être dont elle provient, et que c'est le développement de cette moisissure, chez l'animal préparé, qui constitue l'état de sensibilisation et d'anaphylaxie ?

Comment éclairer la signification et le mécanisme de la coagulation du sang en ignorant que ce liquide est un milieu de culture perfectionné dont les éléments doués de l'activité chimique sont les zymospores de la moisissure qui y végète ?

Comment connaître exactement le fonctionnement d'une glande digestive sans savoir que les éléments actifs du suc qu'elle secrète sont les zymospores de ses cellules ?

Il n'était pas possible d'arriver à la connaissance de la nature et du mécanisme du phénomène appelé immunité sans connaître la nature de l'organisme animal et les phénomènes intimes du développement des moisissures.

Comment connaître la nature de la tuberculose, du cancer et d'un grand nombre de maladies, sans savoir que l'organisme est constitué par une moisissure qui, dans des conditions défavorables, peut changer de forme végétative et constituer, par ce fait, soit des tumeurs, soit des cultures bactériennes autogènes et spontanées ?

Le complément nécessaire des investigations qui eurent pour résultat la détermination de la nature de l'organisme animal était donc une nouvelle série d'études ayant pour but le déterminisme des phénomènes physiologiques dont la moisissure organique est l'agent actif.

Dans cet ouvrage, il n'est fait mention que de quelques-uns d'entre eux. Il a été fait parmi eux un choix, en vue d'arriver à grouper les connaissances nécessaires pour parvenir à un résultat d'utilité pratique, dont l'urgence s'impose : la connaissance de l'immunité, de sa nature et de son mécanisme ; la détermination de la modification apportée dans un organisme par la vaccination ou par une maladie immunisante.

Nous possédons déjà des éléments de grande importance pour cette détermination ; ce sont :

1° La connaissance de la nature des bactéries et des phénomènes intimes du développement des moisissures in vitro et dans l'organisme animal.

2° La connaissance de la nature des globules blancs normaux formés par la moisissure organique.

3° La connaissance de la formation, dans l'organisme animal, de globules blancs hétérogènes par les agents pathogènes extérieurs et infectants.

Les nouvelles études qui complètent les déterminations nécessaires à la démonstration de la nature et du mécanisme de l'immunité ont trait :

1° A la nature des ferments d'origine animale et végétale.

2° A la nature des toxines bactériennes et des antitoxines.

3° A la signification physiologique et au mécanisme de la coagulation du sang.

4° Au mécanisme de l'hémolyse spécifique et de l'hémolyse naturelle par un sérum hétérogène.

5° Au mécanisme de l'agglutination.

6° Au mécanisme de la précipitation.

7° Au mécanisme de la réaction de fixation du complément.

8° Au mécanisme de l'anaphylaxie.

9° Aux moyens de défense de l'organisme.

Nous exposerons successivement l'étude de ces diverses questions.

I. Nature des ferments d'origine animale ou végétale.

Les ferments d'origine animale ou végétale, isolés à l'état sec, ou maintenus en solution, sont constitués par des éléments divers de la moisissure organique de l'être producteur du ferment, ou d'une partie spéciale, différenciée, de cet être. La solution d'un ferment étalée sur une lame, séchée à chaud, colorée au dahlia et lavée, contient :

1° Une quantité innombrable de zymospores basophiles, granulations de 0 μ 3 à 0 μ 5.

2° D'autres zymospores de même taille et surtout beaucoup d'autres plus grosses, hyalines; les plus nombreuses ont de 0 μ 5 à 1 μ environ. D'autres ont de 1 à 2 μ et même plus.

3° Des éléments bacillaires dans certains cas.

4° Des éléments mycéliens nombreux, principalement des filaments très fins, sinueux, souvent ramifiés portant les zymospores basophiles et des spores de 0 μ 5 à 1 μ.

5° Des masses d'agglomération de toutes tailles; les unes ont leurs éléments agglomérés (spores et zymospores) encore distincts; chez d'autres ces éléments sont fusionnés et la masse (qui est basophile à des degrés divers selon la quantité d'éléments basophiles qu'elle a incorporés) présente quelquefois, selon le degré de son évolution, l'amorce des filaments mycéliens rompus qu'elle a déjà émis.

***

L'élément actif du ferment est la zymospore de la moisissure organique.

Les éléments actifs du ferment sont les zymospores. Si l'on centrifuge une solution de ferment, on la débarrasse des éléments gros les plus lourds et d'un grand nombre de zymospores qui tombent au fond du tube. La solution reste louche parce qu'elle garde une quantité innombrable de zymospores qui restent en suspension. La solution de ferment ainsi centrifugée conserve son activité. Si on la traite par un précipité, du phosphate tricalcique par exemple, au besoin plusieurs fois de suite et qu'on la centrifuge ensuite, elle perd totalement son activité ; la solution ainsi traitée, examinée au microscope, ne contient plus de zymospores. Si on examine le précipité, on voit qu'il les a entraînées (au moins la plus grande partie). Le liquide centrifugé étant totalement décanté, le

précipité de phosphate tricalcique étant ensemencé en bouillon, les zymospores sont remises en suspension et développent une culture du ferment.

***

Les éléments du ferment sont des éléments de moisissures vivants.

Ce fait est démontré plus loin dans l'étude du développement de la pepsine et de la diastase de l'orge en germination.

On le démontre d'autre part directement en ensemençant sur gélose la poudre du ferment légèrement mouillée; la moisissure dont il provient se développe en trois à six jours sous l'une ou plusieurs de ses formes gonidiennes; l'expérimentateur qui veut se convaincre que la moisissure obtenue ne provient pas d'une souillure banale ensemencera de la même façon de nombreux échantillons de ferments de provenances diverses ou de récoltes différentes. Il obtiendra toujours une moisissure constante. *Une souillure est inconstante et variable.*

Il pourra vérifier d'autre part que cette moisissure est l'une des formes gonidiennes de la moisissure organique de l'être dont le ferment émane.

***

Le chauffage à 58° ou à une température plus élevée détruit l'activité fermentative parce qu'il supprime l'activité végétative du ferment.

On constate le fait en divisant une émulsion de ferment en deux portions, chauffant l'une à 58° pendant trente minutes, puis ensemençant la même quantité de chacune dans une solution nutritive, même dans une simple solution de glycose ou glycose et maltose (à 5% chacune). L'émulsion non chauffée développe de nouveaux éléments et des colonies en deux ou trois jours; l'émulsion chauffée ne développe rien (ou rien qui soit sensiblement apparent).

Cependant, cet arrêt de végétation n'est pas définitif; les zymospores ne sont pas tuées à 58°. En les ensemençant dans un milieu approprié, on voit l'activité fermentative réapparaître peu à peu au bout de plusieurs jours, dès que la végétation de la moisissure s'est suffisamment développée.

Le fait se démontre facilement avec du lab-ferment, par exemple; le ferment chauffé trente minutes à 58° est inactif. Ensemencé dans une

solution de lactose à 1 % stérilisée, son activité réapparaît peu à peu au bout de trois à six jours; il retrouve le pouvoir de coaguler le lait.

***

L'activité des ferments organiques est théoriquement inépuisable, parce qu'ils végètent et se multiplient dans les liquides où leur activité chimique se manifeste, ces liquides constituant pour eux un milieu de culture favorable.

Cette multiplication et pullulation est exposée dans les deux exemples cités plus loin.

Ici interviennent les faits exposés au chapitre « Développement des cultures bactériennes en milieu liquide ». Dans un même liquide non renouvelé, l'évolution du ferment suit celle de toutes les cultures, *même si le liquide contient une quantité de substance transformable pratiquement inépuisable*; la culture s'agglomère en amas et se dépose au bout d'un certain temps et la fermentation s'arrête.

Une quantité minime de la culture, reportée dans un liquide nutritif neuf, reproduit le ferment comme une culture microbienne, ensemencée à l'arrêt de son développement, reproduit une pullulation microbienne nouvelle.

C'est pour cette raison que l'action proportionnelle à la masse n'existe pas pour un ferment agissant pendant une assez longue durée et n'intervient, dans une certaine mesure, que pour le ferment exerçant son action dans un espace court, le lab-ferment par exemple.

Dans une longue durée, la quantité de zymospores tend à s'égaliser rapidement dans des solutions contenant différentes quantités de ferment. Dans l'espace de trente à soixante minutes la proportion de ferment, c'est-à-dire de zymospores, exerce une action, parce que celles-ci n'ont pas le temps de se reproduire pour tendre à l'égalisation des quantités en jeu.

***

Culture et développement des ferments.

J'ai étudié le développement de divers ferments. La planche 114 montre les phases du développement de la diastase de l'orge germé; la planche 115 celle de la pepsine de porc. J'ai réalisé, d'autre part, la transfor-

nation en hyphomycète de la levure de bière (pl. 306) et d'une levure mployée par les boulangers de Paris pour faire lever le pain. La forme *Penicilium* de la levure de bière, cultivée sur gélose sucrée, transforme e sucre en alcool comme la levure.

On trouvera enfin, plus loin, un autre exemple s'appliquant au développement du ferment qui réalise la coagulation du sang ou la coagulation des solutions de fibrinogène in vitro : le sérozyme du sang de cheval.

Diastase de l'orge.

La diastase mise en émulsion dans l'eau, et examinée immédiatement au microscope contient :

1° Une multitude de spores et zymospores dont un gros amas est visible à gauche de la figure 1, planche 114. A côté, dans la même figure, on voit un autre groupe de spores, dont certaines ont conservé le filament mycélien portant les zymospores qu'elles ont émis dans le milieu d'où l'on extrait le ferment.

2° Des éléments bacillaires (Fig. 2).

3° Des masses d'agglomération ou masses germinatives formées dans le milieu d'où provient le ferment (Fig. 2 et 3).

La diastase étant ensemencée en bouillon conservé à 18-20°, on constate, au bout de 48 heures, que la plupart des spores ont germé et émis un filament mycélien de faible longueur, sinueux, portant de petits appendices latéraux terminés par des zymospores (Fig. 4). En outre, les éléments se sont réunis pour former des masses d'agglomération ou masses germinatives. Dans la figure 3 on voit plusieurs de ces masses basophiles de dimensions diverses; l'une d'elles entre en germination et émet son premier filament mycélien.

Le troisième jour beaucoup de masses germinatives ont émis de longs filaments mycéliens très ramifiés (Fig. 5, pl. 114); toutes les ramifications émettent latéralement de fines et courtes branches très sinueuses, moins colorables par le dahlia que les gros filaments et portant des zymospores ou des spores plus grosses courtement pédiculées et dont le pédicule est contourné en spirale. Les filaments mycéliens sinueux se détachent très facilement du mycélium; la masse du liquide est chargée d'une quantité innombrable de ces filaments mycéliens et des zymospores qu'ils portent (Fig. 6). Les zymospores ont donc deux origines : au début elles sont formées sur de courts filaments mycéliens sinueux émanant des spores en germination; plus tard elles naissent en outre sur le

mycélium émis par les grosses masses germinatives; les diverses granulations que contient le liquide sont : ou des zymospores de cette origine, ou des spores plus grosses nées sur les filaments mycéliens, ou encore des granulations formées par la fragmentation des éléments bacillaires.

Les fins rameaux mycéliens se segmentent et forment des éléments bacillaires droits ou sinueux, en virgule ou en S, peu basophiles; les filaments mycéliens plus gros et rectilignes se segmentent en formant de gros bacilles droits très basophiles (Fig. 9) (Examiner à la loupe). Les bacilles, fins ou gros, se segmentent à leur tour jusqu'à l'état de granulations sphériques.

Signalons ici que la culture bactérienne ainsi formée est une culture de bacille diphtérique, l'orge étant la source originelle de cet agent pathogène.

Le quatrième jour, les masses germinatives, dont le développement mycélien s'est accru, forment de petites colonies, ou se réunissent en amas constituant les flocons visibles dans le liquide.

Une telle colonie peut encore progresser suivant l'évolution qui a été indiquée au début de cet ouvrage pour les cultures bactériennes; elle peut former un voile et celui-ci donner naissance à une forme gonidienne aérienne. La diastase de l'orge donne facilement naissance à la forme *Penicilium* de la moisissure organique du végétal.

Culture et développement de la pepsine (Pl. 115).

Une solution fraîche de pepsine de porc contient des zymospores, spores et des masses germinatives (Fig. 1, pl. 115).

Etant ensemencée en bouillon, on observe au bout de 24 heures la formation de masses d'agglomération (Fig. 2) et leur germination (Fig. 3). Ces masses émettent des filaments mycéliens formant des zymospores (Fig. 4). Le troisième jour, il se forme des flocons qui sont de grosses colonies mycéliennes (Fig. 7, 8); sur les filaments mycéliens de ces colonies naissent une multitude de filaments spiralés terminés par une spore ou de filaments tortueux portant une série de zymospores. Au bout de quatre à cinq jours la culture peut former un voile qui donne naissance, d'abord à des fructifications en boule, puis, ultérieurement, à la forme *Penicilium* ou *Aspergillus* de la moisissure organique du porc.

II. Nature des toxines et des antitoxines. Nature des virus filtrants.

Les toxines sont considérées comme des corps solubles élaborés par les éléments bactériens dans leur culture ou dans l'organisme animal.

L'étude qui suit démontre :

1° Que les toxines sont constituées, non par des corps solubles, mais par les éléments figurés, les zymospores de la culture dont elles proviennent.

2° Que ces zymospores sont des éléments constants dans toute culture de moisissure et que ce sont elles qui remplissent le rôle fermentatif.

3° Qu'elles sont soumises aux mêmes phénomènes d'évolution que les autres éléments des moisissures et qu'elles peuvent reproduire celles-ci, intégralement, sous la forme d'hyphomycète.

4° Que l'injection d'une toxine, à un animal, développe dans son organisme l'agent pathogène aussi sûrement que la culture totale.

5° Que les zymospores, éléments actifs des toxines bactériennes, traversent les filtres en porcelaine, cela en raison de leur mouvement brownien.

6° Qu'elles sont entraînées par centrifugation quand, au préalable, on les a additionnées d'un précipité albumineux ou minéral.

7° Que les virus filtrants sont constitués, non par des éléments invisibles aux forts grossissements, mais par des éléments figurés de 0 μ 1 à 0 μ 8, les zymospores de la culture de l'agent pathogène, celui-ci manifestant d'autre part sa présence dans l'organisme par les autres éléments, habituels et plus gros, des moisissures : bactéries, masses germinatives et éléments mycéliens.

8° Que les sérums préparés, appelés antitoxines, ne contiennent aucun élément destructeur de l'antigène et n'empêchent pas son développement dans l'organisme, mais le modifient seulement ; qu'ils ne contiennent aucun élément immunisant résultant d'une réaction de défense de l'organisme.

Examinons successivement chacun de ces points.

***

1° *Les toxines sont constituées non par des corps solubles, mais par des éléments figurés, les zymospores de la culture dont elles proviennent.*

La démonstration se fait facilement avec les toxines diphtérique et tétanique.

On examine d'abord la toxine à un fort grossissement; on en met un peu sur une lame de verre, on sèche à 60 ou 70°, puis on colore par le dahlia. On voit ainsi, nettement, les zymospores de taille variable qui sont photographiées dans les figures 1 (toxine tétanique) et 3 (toxine diphtérique) de la planche 116.

Si la toxine, additionnée d'un peu de solution de dahlia, est examinée entre lame et lamelle, les zymospores se distinguent animées d'un vif mouvement brownien.

Ces granulations sont-elles bien des zymospores, c'est-à-dire les éléments fermentatifs de la toxine ou de la culture dont celle-ci est tirée? Si l'on examine de la même manière un échantillon du bouillon original dans lequel la culture de tétanos ou de diphtérie a été ensemencée, on voit qu'il contient des granulations de même taille que les zymospores et également colorables par le dahlia; ce sont bien également des zymospores; elles ont été introduites dans le bouillon par la peptone et par la viande de bœuf.

Divers moyens permettent de démontrer que la plus forte proportion des zymospores de la toxine appartient bien à l'élément tétanisant :

1° Une goutte de bouillon et une goutte de toxine sont étalées respectivement sur deux lamelles; après les avoir étalées régulièrement sur une surface égale, on dessèche, on colore au dahlia et on compte ou photographie les zymospores de différents champs de la préparation. La préparation de toxine contient un nombre de zymospores considérablement plus grand que celle du bouillon originel.

2° L'épreuve est beaucoup plus démonstrative si l'on opère l'ensemencement de la culture dans du bouillon traité deux ou trois fois de suite par le phosphate tricalcique et centrifugé ensuite chaque fois pendant 20 minutes à grande vitesse. Le bouillon ainsi obtenu est stérilisé dans un tube de centrifugeuse, et centrifugé à nouveau le lendemain, à grande vitesse; on décante ensuite les deux tiers supérieurs du liquide seulement; le bouillon ainsi obtenu contient encore des zymospores, mais en nombre considérablement moindre que le bouillon originel. On y ensemence la culture diphtérique. Les zymospores qui y apparaissent appartiennent presque totalement à la culture.

3° Une culture diphtérique ensemencée dans une solution contenant 5/100 de glycose, *et privée totalement de zymospores ou granulations*, s'y

développe, mais mal; elle s'y développe cependant suffisamment pour former des zymospores dont l'origine ne peut être douteuse. Les figures 10 et 11 de la planche 116 sont des photographies d'une préparation de culture diphtérique dans une solution de glycose à 5 %; on y verra, dans la partie droite de la figure 11, les granulations qui sont les zymospores constituant la toxine.

D'autres preuves sont fournies :

1° Par la constatation de la raréfaction des zymospores après traitement de la toxine par le phosphate tricalcique, coïncidant avec la diminution ou la perte des propriétés du liquide.

2° Par l'examen suivi de la toxine conservée à la température ambiante et au contact de l'air; la toxine perd progressivement ses qualités parce que les zymospores évoluent, cultivent et reconstituent la culture originale.

3° Par l'examen soigneux, soit de la toxine en évolution, soit de la culture elle-même. *On y voit de grosses spores ou de petites masses germinatives, constituées par la fusion de plusieurs zymospores, émettre un fin filament mycélien ramifié, tortueux, sur lequel se développent de nouvelles granulations identiques aux zymospores.*

Ces diverses preuves établissent donc rigoureusement l'identité et la nature des granulations, animées d'un vif mouvement brownien, que renferme la toxine et qui en constituent l'élément actif.

***

2° *Les éléments figurés qui sont les agents actifs de la toxine sont des éléments constants dans toute culture bactérienne ou dans toute culture de moisissure; ce sont eux qui remplissent le rôle fermentatif dans la culture.*

La démonstration de ces faits a été réalisée dans une étude précédente sur les ferments; la diastase de l'orge germé est constituée par les zymospores de la moisissure organique de l'orge. La solution de diastase étant faite en bouillon stérile, conservé à l'air et à la température ambiante, les zymospores qu'elle contient évoluent, cultivent et développent la culture bactérienne caractéristique de la moisissure organique de l'orge, puis, ultérieurement, une moisissure aérienne qui est une forme gonidienne de celle-ci.

***

3° *Les zymospores, éléments actifs des toxines, sont soumises aux mêmes phénomènes d'évolution que les autres éléments des moisissures; elles peu-*

vent reproduire celles-ci intégralement, même sous la forme parfaite d'hyphomycète.

Ce fait a déjà été démontré pour certains ferments ou enzymes, diastase de l'orge germé, pepsine de porc. J'ai également transformé d'autres ferments, notamment la trypsine, le lab-ferment etc., en hyphomycètes.

La même démonstration peut être faite avec les toxines diphtérique et tétanique conservées à la lumière et à la température de la chambre; elles se transforment et évoluent spontanément, au bout de une à trois semaines ou moins.

On peut également, mais moins sûrement, faire évoluer la toxine sur gélose sucrée (5 % de glycose, 5% de maltose) en déposant à sa surface, en un seul point, une goutte ou deux de toxine qu'on renouvelle plusieurs fois et au même point pour y accumuler les zymospores. On conserve la culture à la température de la chambre et à la lumière.

On peut également obtenir *rapidement et avec certitude* une culture des moisissures diphtérique et tétanique, en injectant la toxine au cobaye et en cultivant les organes de l'animal (ganglions de la patte injectée, poumon, foie, rate).

Les figures 4, 5, 6, 7, 8, 9, de la planche 116, montrent le développement spontané de la toxine diphtérique dans les trois jours qui ont suivi sa fabrication, c'est-à-dire la filtration sur bougie de la culture en bouillon.

La toxine est examinée après filtration; la figure 3, planche 116, est une photographie des zymospores qui la constituent; leur dimension varie de 0 μ 3 à 0 μ 6; le plus grand nombre a 0 μ 5. Il existe d'autres granulations de taille plus forte atteignant 1 μ 5 à 2 μ; celles-ci résultent de la fusion de plusieurs zymospores et sont déjà des masses germinatives. Cette fusion constitue le premier phénomène du développement de la toxine; elle se produit dès les deux ou trois premières heures (Fig. 4, pl. 116) après la filtration; le nombre des granulations de 1 μ et au-dessus s'accroît progressivement ainsi que leur taille.

La toxine étant conservée à la température ambiante et à la lumière, on voit que, très limpide au début, elle se trouble progressivement et que ce trouble est maximum à la surface du liquide, c'est-à-dire au contact de l'air.

Un nouvel examen du liquide pratiqué au bout de vingt-quatre heures montre que les granulations de 0 μ 8 à 2 μ ont germé et émis un court

filament mycélien formant latéralement des zymospores courtement pédiculées (Fig. 5, pl. 116). On remarque, également, l'apparition de masses d'agglomération ou germinatives sphériques très basophiles, beaucoup plus grosses que les précédentes (2 à 6 μ) (Fig. 6); de plus, des bacilles ont apparu en petit nombre dans le liquide, ce qui signifie qu'un certain nombre de masses germinatives ont émis des filaments mycéliens qui se sont segmentés.

Au bout de quarante-huit heures, puis le troisième jour, le nombre et la grosseur des masses germinatives a encore augmenté en certains points; les grosses masses (2 à 6 μ) sont nombreuses (Fig. 9) ; les masses de 4 à 6 μ se réunissent à leur tour en masses plus grosses qui émettent de nombreux filaments mycéliens se segmentant en bacilles diphtériques; en effet, à ce moment, le nombre des bacilles de la culture est considérable; on peut dire que la culture est déjà complètement constituée.

Les préparations par dessication à chaud d'une goutte de culture permettent de mieux colorer les éléments et d'obtenir des photographies plus nettes; mais la chaleur altère la forme des éléments; pour observer ceux-ci sous leur forme intacte, il convient d'examiner une goutte de la culture vivante fortement teintée par le dahlia; la teinte du liquide s'éclaircit bientôt, le colorant se fixant progressivement sur les éléments figurés. Dans une culture vivante ainsi préparée on remarque, outre les éléments signalés plus haut :

1° Des bacilles diphtériques caractéristiques.

2° De longs filaments mycéliens non segmentés, mais cloisonnés et constitués par des articles placés bout à bout, chacun ayant la forme et la structure d'un bacille diphtérique qu'il constituera une fois détaché (Fig. 7, pl. 116).

3° Des masses germinatives émettant des filaments mycéliens (Fig. 8, pl. 116); la difficulté d'observer de telles masses, possédant leurs filaments mycéliens intacts et encore adhérents, prouve que ceux-ci sont très fragiles et se disloquent sous l'influence des moindres manœuvres de préparation.

4° De grosses masses d'agglomération de forme irrégulière constituées à la fois par des éléments basophiles et hyalins. Dans de telles masses entrent des éléments de toutes formes et de toutes grosseurs (zymospores, bacilles, masses d'agglomération) hyalines ou basophiles.

Dans la même planche (Pl. 116) est contenue (Fig. 1) la photographie des éléments figurés constituant la toxine tétanique.

On sait que la toxine tétanique *s'altère* et perd ses propriétés si on ne la conserve pas en tubes scellés pleins et à l'abri de la lumière. Voici en quoi consiste l'altération de la toxine conservée au contact de l'air, à la lumière et à la température ambiante. Au bout de deux à trois semaines, quelquefois plus tôt (même le deuxième ou troisième jour), elle se trouble, surtout à la surface, au contact de l'air. Si on examine la partie superficielle trouble on voit qu'elle est constituée par de très grosses granulations; certaines sont groupées pour constituer des masses germinatives. Si on ensemence un nouveau bouillon avec une goutte du liquide trouble on constate, au bout de huit jours (la culture étant maintenue à 22°), que la culture dégage l'odeur nauséabonde caractéristique des cultures de tétanos et qu'elle est en voie de pullulation bactérienne. Elle contient des filaments mycéliens et des bacilles d'une forme végétative nouvelle du tétanos (Fig. 2, pl. 116). Injectée en cet état la culture ne donne pas le tétanos au cobaye. La culture filtrée sur bougie (c'est-à-dire la toxine de cette culture) ne possède pas non plus le pouvoir tétanisant. La culture a donc perdu l'une de ses propriétés pathogènes bien qu'elle ait conservé certaines de ses propriétés fermentatives, fait attesté par l'odeur caractéristique des cultures[1].

La toxine, ainsi transformée spontanément en culture bactérienne de forme nouvelle par l'évolution de ses zymospores permet d'obtenir, avec sûreté et par transformations successives, les formes gonidiennes de la moisissure tétanique.

***

4° *L'injection d'une toxine à un animal développe dans son organisme l'agent pathogène aussi sûrement que la culture totale.*

La toxine diphtérique ou tétanique étant injectée à un cobaye, la rate, le foie et le poumon de l'animal mort sont réduits en pulpe et celle-ci cultivée sur gélose; on y voit apparaître, après trois ou quatre jours, les formes gonidiennes des moisissures diphtérique ou tétanique.

Une autre démonstration directe est donnée par le fait que le sérum antidiphtérique permet de reconstituer l'agent diphtérique.

On prend pour cela du sérum vieux de deux à six mois qui a abandonné un dépôt blanc au fond du flacon; on décante totalement le sérum pour ne conserver que le précipité; on recueille celui-ci avec une fine

1. Le pouvoir tétanisant est cependant conservé quelquefois en partie.

spatule et on l'étale sur gélose sucrée, la culture étant conservée à la température ambiante; la moisissure diphtérique caractéristique *(Citromyces* ou *Penicilium)* apparaît en général au bout de quelques jours.

***

5° Les toxines bactériennes ne perdent pas les éléments de leur activité, les zymospores, par filtration sur porcelaine, *parce que celles-ci ont la propriété de traverser les filtres en raison de leur mouvement brownien.*

La démonstration de ce fait est facile à l'aide de ferments tels que la diastase de l'orge germé, le lab-ferment, la pepsine, etc. On broie le ferment en poudre dans un mortier, avec un peu d'eau salée à 7,5 pour 1000, pour dissocier les amas de zymospores, puis on les met en suspension dans une quantité suffisante de liquide pour avoir une émulsion opalescente. On vérifie l'action fermentative de la solution, sur du lait, par exemple, si l'on opère sur du lab-ferment. On filtre sur porcelaine très fine, puis on essaye à nouveau le pouvoir fermentatif du liquide; on constate qu'il est conservé; *l'examen microscopique montre que les zymospores sont présentes en grand nombre dans le liquide filtré.*

***

6° *Les zymospores, éléments actifs des ferments et des toxines, sont entraînées par les précipités en raison d'une simple action mécanique et non par un phénomène d'adsorption.*

Les ferments et toxines ont été considérés jusqu'ici comme des substances colloïdales solubles. Ce sont en réalité des substances d'une nature bien différente; ce sont des éléments figurés sphériques, d'une dimension moyenne de 0 μ 3 à 0 μ 6 en général, formés par la moisissure organique spécifique des animaux et des végétaux. On doit qualifier ces éléments figurés par le terme général de zymospores, parce qu'elles sont bien en réalité des spores et que ce sont elles qui effectuent les réactions fermentatives; leur forme, leur origine et leurs propriétés générales sont identiques dans les deux règnes, parce que tout être vivant, animal ou végétal, est constitué par une moisissure organisée et que l'élément essentiel de l'évolution et de la nutrition de toute moisissure, même non organisée, est la zymospore.

On sait que si un précipité fin ou l'émulsion d'une substance organi-

que, matière cérébrale par exemple, est ajouté à un liquide contenant du ferment, il entraîne (par centrifugation) les éléments actifs du ferment ou de la toxine.

On a désigné ce phénomène du nom d'adsorption; il y aurait fixation ou accolement de la substance active soluble à la surface des granulations du précipité.

Il n'y a là qu'une explication hypothétique, cette fixation n'ayant jamais été démontrée. En réalité, l'entraînement de la substance active résulte d'une action purement mécanique; les granulations du précipité absorbant sont plus fines que les granulations de 0 μ 3 à 0 μ 6 qui constituent l'élément actif des ferments et toxines. La multitude des granulations du précipité constitue donc comme un filet à mailles très fines qui entraîne les granulations actives des ferments et toxines quand, par l'effet de la pesanteur (ou force centrifuge), il tombe au fond des vases. Il est facile de constater par des préparations microscopiques colorées que, quand on a fait ainsi agir un précipité fin sur un liquide riche en zymospores d'un ferment ou d'une toxine, ces dernières ont diminué de nombre ou disparu dans le liquide surnageant, et qu'elles sont présentes dans le précipité.

Il est difficile d'entraîner la totalité des zymospores d'un liquide en raison de leur vif mouvement brownien; il est indiqué, au sujet de la coagulation spontanée des solutions de fibrinogène, qu'il est impossible de priver totalement celles-ci des zymospores qui constituent la sérozyme.

***

7° *Les virus filtrants sont constitués, non par des éléments invisibles aux plus forts grossissements, mais par les zymospores de l'agent pathogène, éléments visibles de* 0 μ 3 *à* 0 μ 5.

On appelle virus filtrant un virus qui, après filtration sur porcelaine, conserve ses propriétés pathogènes; un tel virus est constitué, dit-on, par des éléments extrêmement petits, invisibles au microscope. Dans ces virus sont rangés ceux de la fièvre aphteuse, de la variole et de la vaccine, de la rougeole, du typhus exanthématique, de la rage, etc.

En réalité, ce qui a surtout fait attribuer la constitution ultra-microscopique aux virus filtrants est le fait qu'on n'a pas encore pu isoler et cultiver l'agent actif des maladies qu'ils déterminent; les agents actifs de ces virus étant restés inconnus et leurs propriétés pathogènes n'étant

pas supprimées par la filtration sur bougie, on a conclu qu'ils étaient ultra-microscopiques et invisibles.

Ces notions sont inexactes; en effet :

1° Les virus signalés jusqu'ici comme filtrants, c'est-à-dire comme constitués par des éléments ultra-microscopiques, ne diffèrent en rien des autres virus connus; toutes les maladies à virus réputé filtrant sont causées par une moisissure pathogène qui pénètre dans l'organisme sous sa forme de culture bactérienne. La démonstration de ce fait est exposée pour les principales maladies à virus dits filtrants, c'est-à-dire la fièvre aphteuse, la variole, la vaccine, la rougeole, le typhus exanthématique, la rage, etc., dans le dernier chapitre de cet ouvrage contenant la description et la représentation des moisissures qui déterminent ces maladies et de leurs cultures bactériennes.

2° La désignation de virus filtrants ne peut pas caractériser les virus considérés jusqu'ici comme tels, car, en règle générale, *tous les virus* sont filtrants.

Tout virus, quel qu'il soit, se présente sous la forme de culture bactérienne contenant des éléments bactériens facilement visibles au microscope (de 1 à 5 ou 10 μ) et des zymospores (de 0 μ 3 à 1 μ).

Les zymospores sont capables, aussi bien que les autres éléments, de transmettre la maladie. Quand on filtre la culture sur une bougie, les gros éléments supérieurs à 1 μ en moyenne sont arrêtés; les éléments plus fins (zymospores) traversent facilement la bougie, grâce à leur vif mouvement brownien; le liquide qui a filtré et qui contient les zymospores est ce qu'on a appelé virus filtrant pour la plupart des maladies à germe inconnu; on l'a appelé toxine bactérienne quand le liquide filtré est un bouillon de culture d'un virus connu, les virus diphtérique ou tétanique par exemple.

Pour les virus filtrants, on sait qu'une humeur d'un animal malade filtrée sur bougie et inoculée aux animaux leur transmet la maladie habituelle.

Pour les virus connus, on a cru jusqu'ici que le liquide filtré, appelé toxine, exerce une action différente de la culture sur les animaux. C'est une erreur; il vient d'être démontré que la toxine diphtérique et la toxine tétanique dont les éléments actifs sont, comme ceux des virus filtrants, les zymospores, provoquent, quand on les injecte aux animaux, *non pas une simple intoxication*, mais la diphtérie et le tétanos; les zymo-

spores reconstituent chez ces animaux la culture bactérienne et la moisissure pathogène originale.

Il y a donc identité entre une toxine et un virus filtrant; la toxine tétanique est le virus filtrant du tétanos; la tuberculine est le virus filtrant de la tuberculose.

Ceci signifie que le terme de virus filtrant ne peut pas être donné à certains agents pathogènes et non à d'autres; tous les éléments figurés d'une culture, quelle que soit leur taille, peuvent transmettre la maladie et reconstituer le virus entier dans l'organisme animal; pour tous les virus, il existe une culture bactérienne de constitution générale uniforme dont la partie filtrante contient seulement les zymospores capables de reproduire la culture complète.

3° Les éléments actifs des virus désignés jusqu'ici comme filtrants (partie filtrée sur bougie de ces virus) sont les zymospores; ce sont, non pas des éléments ultra-microscopiques ou invisibles, mais des éléments de 0 μ 3 à 0 μ 6 ou même jusqu'à 1 μ, colorables par les couleurs basiques et facilement visibles au microscope ; ces zymospores existent en quantité innombrable dans les cultures de l'agent de la fièvre aphteuse et dans le filtrat sur bougie de ces cultures.

Constitution des antitoxines.

On appelle antitoxine le sérum d'un animal qui a reçu une série d'injections d'une toxine, c'est-à-dire du bouillon filtré d'une culture bactérienne.

Cette désignation d'antitoxine a été donnée à un tel sérum parce qu'on a constaté que son mélange avec la toxine diminue considérablement le pouvoir toxique de celle-ci; la dose de toxine tétanique qui tue un cobaye en vingt-quatre heures devient inoffensive, dit-on, quand elle est mélangée à une faible quantité d'antitoxine. En fait, l'animal ne présente dans ce cas aucun des symptômes du tétanos et paraît être resté normal cinq ou six jours après.

On pense que le pouvoir de l'antitoxine résulte de la présence, dans le sérum de l'animal préparé, d'anticorps immunisants ou protecteurs créés par une réaction de défense contre la toxine injectée.

Dans le mélange de toxine et antitoxine, ces anticorps auraient pour effet de neutraliser la toxine. Injectée à un organisme infecté, l'antitoxine aurait pour effet de détruire les éléments bactériens de l'agent pathogène.

Il serait impossible d'établir le mécanisme de ces actions sans être renseigné au préalable sur la nature et la constitution d'une toxine et d'une antitoxine; la nature d'une toxine est maintenant connue : c'est la zymospore de l'agent pathogène, douée du pouvoir fermentatif.

Déterminons maintenant ce qu'est l'antitoxine.

J'ai fait cette étude sur les sérums antidiphtérique et antitétanique. On sait que ces sérums laissent assez rapidement déposer, au fond des flacons qui les contiennent, un précipité blanc; si on décante le sérum surnageant avec précaution, et si on reprend le précipité pour l'étaler sur gélose sucrée, ou le cultiver en bouillon, on obtient des cultures qui donnent naissance soit à la forme *Penicilium*, soit à d'autres formes gonidiennes des moisissures diphtérique ou tétanique; ce même précipité étant inoculé au cobaye le tue en douze à vingt jours; la pulpe des organes (foie, poumon, rate) de l'animal étant cultivée sur gélose, on obtient, dans les cultures, des formes gonidiennes des moisissures diphtérique ou tétanique.

Les sérums antidiphtérique et antitétanique contiennent donc les éléments figurés capables de reproduire directement les agents pathogènes de la diphtérie et du tétanos. Inoculés au cobaye, ces sérums leur donnent donc le tétanos et la diphtérie.

Ce résultat était à prévoir, car il a été démontré précédemment que la toxine, injectée à un animal, n'agit pas en déterminant uniquement des effets toxiques; elle agit en provoquant l'évolution de la maladie même au moyen de ses zymospores qui reproduisent intégralement l'agent pathogène.

Donc, quand il est fait à un cheval une série d'injections de toxine, c'est la maladie même de l'agent pathogène qui évolue chez lui, et c'est de cette évolution que résulte l'immunisation. Le fait a été démontré plus haut en reproduisant les moisissures tétanique et diphtérique par culture sur gélose de la pulpe des organes de cobayes inoculés avec les toxines de ces agents pathogènes.

Il ne peut donc rester aucun doute sur les faits qui suivent :

1° Quand on tente d'immuniser un cheval contre la diphtérie ou le tétanos par des injections de toxine, on lui confère la diphtérie et le tétanos.

2° Le sérum du cheval ainsi préparé et livré à l'usage médical contient les éléments figurés capables de reproduire la diphtérie et le tétanos quand on les injecte à l'animal.

La diphtérie ou le tétanos ainsi contractés n'évoluent pas comme la même maladie chez le malade qui l'a contractée par la contamination habituelle. Les animaux ne présentent pas de réaction aiguë vive après l'injection; pour le tétanos, ils ne présentent pas la contracture musculaire et les mouvements tétaniques caractéristiques.

Comme, de toute évidence, la moisissure pathogène se développe chez l'animal auquel on injecte le sérum antitoxique, il apparaît donc :

1° Que le développement de la moisissure infectante ne se fait pas de la même manière, ou avec la même rapidité, quand elle est inoculée avec le sérum d'un animal préparé.

2° Que cette différence doit résulter du fait : ou que le sérum préparé contient, en plus des éléments figurés de la moisissure pathogène indiqués jusqu'ici, un autre élément qui influe sur l'évolution; ou que ces éléments figurés existent dans le sérum sous une forme ou dans un état différent de l'état qu'ils affectent naturellement quand ils déterminent la maladie habituelle.

Des connaissances nouvelles, résultant d'autres études, nous fourniront les moyens de déterminer, plus tard, quelle est la cause de l'action spéciale du sérum de l'animal immunisé.

III. Etude de la coagulation du sang.

Nous examinerons successivement dans cette étude :

1° Le mécanisme physico-chimique de la formation de la fibrine dans le sang, hors des vaisseaux.

2° Le mécanisme de la coagulation spontanée des solutions de fibrinogène réputées pures.

3° La signification physiologique du phénomène de la coagulation du sang hors des vaisseaux; le mécanisme physiologique et le but de la coagulation continue de la fibrine dans l'organisme animal.

1° Mécanisme physico-chimique de la transformation du fibrinogène en fibrine.

Il est généralement admis que la coagulation du sang résulte de la transformation du fibrinogène en fibrine par un ferment, la thrombine ou fibrin-ferment.

L'action du fibrin-ferment se produit-elle directement sur le fibrinogène ?

L'étude des phénomènes chimiques dont le sang est le siège à la sortie des vaisseaux montre :

1° Que la fibrine résulte de la fixation, sur le fibrinogène, d'un corps à réaction acide à la phtaléine.

2° Que le fibrin-ferment n'agit pas directement sur le fibrinogène, mais est l'agent qui transforme les corps gras du sang (ou les substances liées à ces corps); il met en liberté le corps qui, en se fixant sur le fibrinogène, le fait passer à l'état de fibrine. Le fibrinogène ne joue donc dans la réaction qu'un rôle passif.

Les faits ou observations qui m'ont conduit à ces conclusions ont trait :

1° A l'étude des changements de réaction du sang (acidité à la phtaléine) après sa sortie des vaisseaux.

2° A la détermination de la nature du corps qui, par sa fixation sur le fibrinogène, forme la fibrine.

3° A l'étude de l'action des savons et des acides gras sur le fibrinogène et sur la coagulation du sang.

Etude de la réaction du sang après sa sortie des vaisseaux.

L'étude du sang total, à ce point de vue, est à peu près impossible. Par contre, l'étude de la réaction du plasma du sang, oxalaté *à sa sortie des vaisseaux*, est des plus simples. Le sang est centrifugé modérément pour obtenir un plasma limpide, et on ajoute à celui-ci deux ou trois gouttes de solution alcoolique de phtaléine; on titre l'acidité à l'aide d'une solution de soude.

L'acidité du plasma à la phtaléine est due aux acides gras ou à un corps lié à un ou plusieurs acides gras; je formule ainsi ce fait parce que l'agitation du plasma avec de l'éther, qui dissout ce corps ou les acides gras, supprime totalement l'acidité à la phtaléine. D'après Doyon et Morel, le sang du chien contient, par litre, 3 à 5 grammes d'acides organiques combinés à l'état d'éthers, 0 gr. 50 environ d'acides gras combinés à l'état de savons et 0 gr. 32 d'acides organiques libres.

Une forte partie des acides organiques combinés à l'état d'éthers se trouve à l'état d'oléate et palmitate de cholestérine (probablement aussi stéarate), c'est-à-dire de savons de cholestérine, celle-ci jouant le rôle d'une base. Une autre portion d'acides gras est combinée avec l'acide glycérophosphorique dans des corps du type des lécithines. Les acides organiques libres sont, au moins en partie, les acides gras (oléique et palmitique) libérés par le phénomène de dissociation dans les solutions très diluées de savon; ce phénomène peut être contrôlé sur une solution d'oléate de soude à 0 gr. 5 ou 1 pour 1000; on y verra, en même temps, l'accroissement d'acidité à la phtaléine quand la dissociation s'accroît par addition d'une proportion croissante de sel, chlorure de sodium, par exemple. L'addition de proportions croissantes de chlorure de sodium à du plasma oxalaté ou au sérum détermine le même phénomène.

Par des titrages d'acidité effectués, soit dans du plasma oxalaté normal, soit dans du plasma oxalaté dès le moment de la récalcification, on constate :

1° Que, dans le plasma oxalaté, l'acidité à la phtaléine varie très lentement et décroit progressivement dans les 24 ou 48 heures.

2° Que, dans le plasma oxalaté recalcifié, la proportion d'acide libre diminue rapidement et progressivement jusqu'au moment où la coagulation commence à se faire. Que la coagulation soit lente ou rapide, le maximum de la diminution d'acidité coïncide toujours exactement avec le maximum de la coagulation.

3° Qu'à partir du moment où le plasma est coagulé, *il y a toujours accroissement d'acidité.*

A titre d'exemple, voici le protocole d'une expérience exécutée à l'aide de plasma de sang de chien oxalaté et fortement centrifugé.

Dans une vingtaine de flacons, on verse 5 centimètres cubes de plasma oxalaté : quatre de ces flacons sont mis à part comme témoins, pour y doser l'acidité à la phtaléine. A chacun des autres, on ajoute 3 cc 5 d'une solution de chlorure de calcium, quantité très légèrement supérieure à celle qui suffit pour précipiter totalement l'oxalate de sodium.

L'acidité à la phtaléine d'un échantillon de plasma oxalaté non recalcifié est mesurée au moment de la récalcification des autres; cette même opération est répétée toutes les trente minutes sur les autres échantillons témoins.

L'acidité des échantillons recalcifiés est mesurée à intervalles variables; pour certains échantillons, le dosage est fait en double au même instant.

Quand la coagulation est commencée, il est nécessaire de disloquer le caillot avant le dosage pour en faire sortir complètement le liquide, et d'écraser finement les morceaux avec un agitateur de verre.

Le tableau ci-dessous contient le résultat des dosages, l'acidité y étant mesurée par la quantité de solution de soude (en c. c.) à 1 pour 1000 nécessaire à la neutralisation exacte.

Temps	Observations	Acidité du plasma oxalaté recalcifié en CC. NaOH 1 p. 1000	Acidité du plasma oxalaté témoin non recalcifié
0	Recalcification.....	0,90	1,20
3'30"	.....	0,90	
7'	.....	0,80	
11'	.....	0,75	
30'	....Début de l'acer. de viscosité		1,20
60'	....Coagulation totale	0,40	1,10
70'	.....	0,60	
80'	.....	0,65	
90'	.....	0,60	1,25

Voici, dans une deuxième expérience, la valeur des variation de l'acidité :

Temps	Observations	Acidité du plasma oxalaté recalcifié en CC. NaOH 1 p. 1000	Acidité du plasma oxalaté témoin non recalcifié
0	.....	1,10	1,65
6'	.....	1,10	
19'	... Coagulation totale	0,55	
29'	.....	1,00	1,60

Consignons d'autre part et en passant, un autre résultat apparent dans ces deux tableaux : *quand on recalcifie le plasma oxalaté, c'est-à-dire quand on précipite totalement et exactement l'oxalate de sodium en excès, l'acidité du plasma à la phtaléine subit une diminution instantanée.* Le tableau ci-dessous contient différentes mesures de cette diminution effectuées sur différents échantillons dans 5 centimètres cubes de plasma.

Acidité du plasma oxalaté	Acidité immédiatement après récalcification
1,65	1,10
1,20	0,90
1,40	1,15
1,35	1,00
1,30 à 1,40	1,00

Ainsi, l'acidité du plasma oxalaté à la phtaléine, qui correspond en moyenne à 28 (nombre de centimètres cubes de solution de soude à 1 p. 1000 nécessaires pour neutraliser 100 cc. de plasma oxalaté), tombe instantanément à 21 quand on supprime l'action de l'oxalate en le précipitant.

Si nous tirons méthodiquement de ces faits les indications qu'ils fournissent, nous voyons :

A. Que dans la période qui précède la coagulation, la chute de la courbe d'acidité indique qu'il y a fixation, sur une substance, d'un corps acide existant dans le plasma.

B. Qu'à partir du moment où la coagulation est opérée, *c'est-à-dire quand la fibrine est formée*, l'arrêt de la chute de la courbe d'acidité, et plus encore son relèvement, signifient que la substance qui fixait le corps acide ne le fixe plus ou beaucoup moins.

Il y a donc une liaison directe entre la formation de la fibrine et la fixa-

tion du corps acide, la fibrine résultant de cette fixation sur quelque chose qui, nous le verrons plus loin, est le fibrinogène.

C. Que l'accroissement d'acidité qui suit la coagulation prouve qu'à ce moment il y a, dans le sang, *continuation d'un phénomène de formation ou de libération d'un corps à réaction acide à la phtaléine.* Cette libération ayant été au moins aussi active depuis la sortie du sang des vaisseaux jusqu'au moment de la coagulation qu'après celle-ci, on peut donc conclure :

Que la quantité libre de ce corps, qui était faible dans le sang contenu dans les vaisseaux, puisqu'elle se fixe au fur et à mesure sur le fibrinogène, s'est accrue notablement par cette formation nouvelle. Ce corps s'étant fixé pour la plus grande partie sur la fibrine, c'est donc de cette substance qu'il faut l'extraire. Comme il continue encore à se former après la coagulation, il en reste donc dans le sérum. Ceci est en parfait accord avec les faits connus. Le sang ne contient pas de thrombine à sa sortie des vaisseaux. Il en contient au bout d'un certain temps; le caillot est riche en thrombine et le sérum en contient encore une certaine quantité.

D. Que, dans le plasma oxalaté, la fixation et la libération du corps acide sont empêchées ou considérablement amoindries par la présence de l'oxalate.

Si le plasma oxalaté arrive à coaguler à la longue après un ou deux jours ou plus, c'est parce que le mécanisme normal du phénomène de coagulation s'opère malgré la présence de l'oxalate, mais avec un ralentissement considérable.

E. Que le phénomène de fixation d'un corps acide dans la coagulation est bien lié à la formation de la fibrine, puisque l'empêchement de la coagulation déterminé par l'oxalate coïncide avec un empêchement de la fixation du corps acide.

Puisque la fixation du corps acide est bien liée à la formation de la fibrine, c'est donc que cette fixation se fait sur le fibrinogène.

Détermination de la nature du corps acide qui, par sa fixation sur le fibrinogène, forme la fibrine.

Les déterminations qui précèdent démontrent qu'il y a formation dans le sang, dès sa sortie des vaisseaux, d'un corps à réaction acide à la phtaléine qui s'accumule sur la substance qui constituera la fibrine, c'est-à-dire sur le fibrinogène.

On peut démontrer l'existence réelle de ce corps et de sa fonction acide par les procédés suivants :

1° Si on agite violemment, pendant dix minutes chaque fois et quatre ou cinq fois de suite, du plasma oxalaté avec un égal volume d'éther, l'acidité à la phtaléine disparaît totalement ou à peu près. Le plasma ainsi traité ne se coagule plus par addition de chlorure de calcium ou sa coagulation est très peu accentuée et ralentie. L'éther recueilli et évaporé abandonne un corps qui, agité avec de l'eau, précipite une solution de fibrinogène.

2° On introduit dans cinq flacons 5 centimètres cubes de plasma oxalaté recalcifié. L'un est conservé comme témoin. Aux quatre autres on ajoute respectivement 0 cc. 2 — 0 cc. 4 — 0 cc. 5 — 0 cc. 6 de solution de soude à 1 pour 100 et on observe les vitesses de la coagulation. Le résultat est consigné dans le tableau ci-dessous :

N°s	Quantité de NaOH à 1 p. 100 ajoutée	Observations
1 (témoin)	0	Coagulation totale en 20 minutes.
2	0,2	Non coagulé au bout d'une heure et demie. Caillot mou au bout de 2 h.
3	0,4	Début de la coagulation au bout de 6 heures environ; caillot mou au bout de 7 heures; caillot dur au bout de 7 h. 1/4.
4	0,5	Pas de traces de coagulation après 10 heures; trouvé coagulé après 20 heures.
5	0,6	Pas de traces de coagulation après 10 heures; coagulum mou au bout de 20 heures.

Cette expérience prouve :

A. Que l'addition d'une base n'empêche pas la libération du corps acide de se continuer.

B. Qu'elle retarde la coagulation et d'autant plus que la quantité ajoutée est plus forte.

C. Que la base ajoutée fixe le corps acide formé et l'empêche de se porter sur le fibrinogène pour le transformer en fibrine.

D. Que la réaction qui transforme le fibrinogène en fibrine (fixation

du corps libéré sur le fibrinogène) est indépendante de la réaction qui libère le corps transformateur.

Le fibrinogène ne joue qu'un rôle passif. Il reste inchangé tant qu'une autre substance (la soude) fixe le corps libéré; quand celle-ci est saturée, il fixe à son tour le corps libéré jusqu'à coagulation. La preuve de ce fait est contenue dans l'expérience; il suffit, pour en faire la constatation, d'ajouter comme indicateur à chacun des flacons nos 2, 3, 4, 5, une ou deux gouttes de solution alcoolique de phtaléine qui donne au plasma une forte teinte rose. Quand cette teinte rose disparaît, c'est-à-dire quand la soude est saturée, la coagulation commence peu de temps après.

3° Par dialyse prolongée du plasma oxalaté pendant quinze ou vingt heures, l'acidité à la phtaléine disparaît notablement. Ce sérum, ressalé dans la proportion de 7,5 p. 1000 ne coagule plus, ni spontanément ni par addition de chlorure de calcium, tandis que du plasma oxalaté témoin coagule si on en précipite totalement l'oxalate par $CaCl^2$. Le corps acide a disparu soit par dialyse soit par combinaison avec certains constituants du plasma.

La fibrine sèche étant épuisée par l'alcool ou l'éther, ceux-ci abandonnent par évaporation un corps qui, agité avec de l'eau, précipite instantanément une solution de fibrinogène en grumeaux fibrineux très denses.

Le corps précipitant ainsi isolé de la fibrine par l'éther paraît devoir ses propriétés à l'acide glycérophosphorique et être un des fragments des lécithines hydrolysées.

En possession de ces indications, je n'ai pas cherché à connaître immédiatement la constitution chimique du corps ainsi extrait de la fibrine ou d'un caillot par l'alcool, parce que, en premier lieu, ce dissolvant enlève au caillot plusieurs corps et non un seul; en second lieu, parce que le déterminisme de la formation de la fibrine n'était pas suffisant.

Action des savons sur la coagulation du sang.

Pour compléter ce déterminisme, j'ai recherché si les savons du sang entrent en jeu dans le phénomène de la coagulation de la fibrine parce que, ajoutés en proportion convenable, ils accélèrent la coagulation.

En effet :

1° Si l'on ajoute au sang, à sa sortie des vaisseaux, des quantités croissantes d'une solution saturée d'oléate de soude neutre (à 8 à 10 p. 100) :

A. La coagulation est fortement accélérée pour une proportion optima de 0 gr. 60 d'oléate de soude par litre de sang; la coagulation complète survient en deux à cinq fois moins de temps que dans le sang normal.

B. Au delà de cette proportion optima, l'effet accélérant décroît. Quand on atteint la proportion de 3 gr. 1/2 à 4 grammes par litre, le sang devient incoagulable.

C. L'effet accélérant de l'oléate de soude est annulé si on libère l'acide oléique par addition d'un acide. Une telle émulsion d'acide oléique n'exerce pas non plus le même effet anticoagulant; cet effet devient à peine sensible.

2° L'addition, goutte à goutte, d'une solution saturée d'oléate de soude à une solution de fibrinogène paraît la précipiter en fins grumeaux ou flocons qui se déposent; la solution d'oléate de soude, transformée en fine émulsion d'acide oléique par un acide, perd son pouvoir précipitant.

J'ai cherché à déterminer le mécanisme de cette action en l'étudiant sur des solutions de fibrinogène. Cette étude n'a pas apporté de renseignements qui éclaircissent sensiblement la question. J'ai constaté que le précipité qui se forme en ajoutant progressivement, ou en une seule fois, une solution saturée d'oléate de soude à une solution de fibrinogène, est constitué par du savon devenu insoluble, c'est-à-dire acide, et non par le fibrinogène; le savon s'empare donc d'une partie du corps acide fixé sur le fibrinogène. Ce fait n'éclaire nullement le mécanisme de l'action nettement favorisante de l'oléate de soude sur la coagulation du sang. C'est donc seulement à l'action du corps acide libéré que nous devons imputer la coagulation du fibrinogène.

L'origine de ce corps acide apparaît assez nettement. On sait qu'il existe dans le sang un phénomène normal d'hydrolyse des lécithines; ce phénomène libère des acides gras et de l'acide glycéro-phosphorique et se continue dans le sérum après la formation du caillot; en effet, des analyses du sang après sa sortie des vaisseaux ont montré (Doyon et Morel) que la quantité de savons et d'acides organiques (acides gras et acide glycéro-phosphorique principalement) s'accroît progressivement, tandis qu'une diminution progressive et corrélative des lécithines s'opère.

***

L'enchaînement des phénomènes que nous avons déterminés et des phénomènes déjà connus est donc le suivant :

1° Il existe dans le sang circulant, et aussi bien dans le sang sorti des

vaisseaux, un phénomène normal, continu, d'hydrolyse des lécithines. Ce phénomène libère des acides gras et de l'acide glycéro-phosphorique.

2° Un corps à réaction acide à la phtaléine est libéré dans le sang d'une manière continue, aussitôt après sa sortie des vaisseaux.

3° Ce corps acide à la phtaléine se fixe, au fur et à mesure de sa formation, sur la substance qui, par coagulation, constituera la fibrine. Dès que le corps fixateur, le fibrinogène, est coagulé et passe à l'état de fibrine, la proportion du corps acide dans le sang qui, jusque-là, avait diminué progressivement, varie en sens inverse, c'est-à-dire augmente progressivement parce que la capacité d'absorption du corps fixateur est en grande partie satisfaite.

Il devient ainsi très apparent :

1° Que la cause immédiate de la transformation du fibrinogène en fibrine est la fixation du corps acide à la phtaléine.

2° Que le corps acide formé est vraisemblablement l'acide glycéro-phosphorique ou la portion de la lécithine hydrolysée qui comprend le groupement acide.

L'exactitude de ces déductions est confirmée par l'action coagulante exercée par la lécithine ajoutée au sang ou au plasma. L'acide glycéro-phosphorique est un coagulant énergique du fibrinogène; il est vrai qu'ajouté au plasma, il ne le coagule pas. Mais ce fait n'infirme pas les conclusions qui précèdent, parce que le fibrinogène est en présence, dans le plasma, avec d'autres colloïdes qui modifient ses réactions, et parce que l'addition artificielle d'acide glycéro-phosphorique au plasma ne réalise nullement les conditions de séparation continue, à l'état naissant, de la portion acide des lécithines dans leur hydrolyse.

2° Mécanisme de la coagulation spontanée des solutions de fibrinogène réputées pures.

D'après les notions admises actuellement, la coagulation du sang résulterait de l'action d'un ferment, la thrombine ou fibrin-ferment, sur le fibrinogène.

Cette thrombine serait elle-même constituée par deux corps : l'un, la cytozyme, existant dans le sang et dans tous les tissus est, d'après Bordet, une lécithine; l'autre, la sérozyme (Bordet) serait un ferment du sang qu'on retrouve dans le sérum.

La cytozyme serait constituée dans le sang par les plaquettes; mais

une simple solution de lécithine pourrait le remplacer et exercer la même action.

On perçoit facilement que ce qu'on a appelé thrombine ce sont les éléments du phénomène d'hydrolyse, c'est-à-dire l'agent hydrolyseur (sérozyme) et le corps hydrolysé (cytozyme).

Jusqu'ici, on a considéré ces deux éléments comme liés, même à l'état de complexe. On n'a pas pensé que, l'un étant une lécithine, l'autre un ferment, ils constituaient les deux éléments indispensables à un phénomène d'hydrolyse, et qu'en réagissant ensemble ils pouvaient donner naissance à des corps nouveaux intervenant pour déterminer la coagulation du sang.

Il ressort, des déterminations et explications qui précèdent, que la thrombine n'est pas le groupe des deux facteurs du phénomène d'hydrolyse (sérozyme, cytozyme), mais l'un des produits de l'hydrolyse du cytozyme : la portion acide de la lécithine.

L'existence de la sérozyme n'est pas établie par l'isolement de ce corps; son existence est admise par déduction tirée de l'enrichissement du sérum en thrombine quand on y ajoute de la lécithine.

L'enrichissement du sérum en thrombine par addition de lécithine signifie que le pouvoir coagulant augmente par formation d'une quantité nouvelle du produit d'hydrolyse possédant l'action coagulante.

Il est admis que la thrombine ne peut pas se former, en l'absence de sels de chaux, dans un milieu décalcifié par l'addition d'oxalate de sodium.

La théorie actuelle de la coagulation explique difficilement un fait connu; si l'on prépare du fibrinogène aussi pur que possible [1], il s'y forme des flocons fibrineux au bout d'un certain temps. Bordet attribue la formation de ces flocons à la présence de sérozyme; il réussit à retarder leur formation dans une solution de fibrinogène privée de sérozyme par addition de phosphate tricalcique suivie de centrifugation. Mais ce procédé ne fait que retarder la formation des flocons; il ne l'empêche pas. Le phénomène ne se borne pas d'ailleurs à la formation de ces flocons : *le fibrinogène finit par se coaguler spontanément*, en masse, en formant le caillot typique de fibrine.

Il s'est donc formé de la thrombine dans la solution.

1. On le prépare comme l'a indiqué Bordet, à l'aide de plasma oxalaté énergiquement centrifugé et en le purifiant par plusieurs précipitations successives précédées chaque fois d'un traitement par le phosphate tricalcique.

Le fibrinogène ayant été préparé dans un milieu décalcifié et n'ayant pas été recalcifié, sa coagulation établit donc, d'abord et sans aucune réserve, que la chaux n'est pas nécessaire à la formation de la thrombine.

D'autre part, la cytozyme (lécithine qui serait contenue dans les plaquettes du sang) et la sérozyme paraissent avoir été éliminés à peu près totalement par l'addition de phosphate tricalcique; la coagulation se produit, même *si ce traitement éliminateur a été opéré trois fois de suite sur le fibrinogène ;* il suffit, pour voir coaguler ce dernier spontanément et assez vite, de le dissoudre en solution aussi concentrée que possible et avec le minimum de sel nécessaire.

En présence d'un tel résultat, la coagulation du sang devient inexplicable par l'action de la thrombine, c'est-à-dire du groupe sérozyme, cytozyme.

En effet, Bordet a constaté que l'addition de sérozyme seul n'accélère pas la coagulation de la solution de fibrinogène pure, tandis que l'addition de plaquettes seules (que l'on considère comme étant la cytozyme du sang) l'active nettement alors qu'elle devrait être sans influence.

Il me parut bien probable que le déterminisme de ce phénomène devait conduire à la connaissance du mécanisme de la coagulation du sang.

Ce déterminisme a en effet conduit à la connaissance non complète, mais déjà suffisante, du mécanisme de la coagulation et, en plus, de sa signification physiologique. Il a été réalisé par les recherches successives suivantes :

1° Etude des éléments figurés normaux du sang complet puis de ceux qui restent dans le plasma oxalaté après une première centrifugation, puis après une deuxième centrifugation plus énergique; cette étude a été répétée pour le sérum.

2° Détermination de l'effet de l'addition de phosphate tricalcique au plasma sur les éléments qu'il contient; répétition de cette étude sur le sérum.

3° Etude microscopique d'une solution de fibrinogène fraîche et après plusieurs centrifugations successives.

4° Etude microscopique des flocons qui apparaissent spontanément dans une solution de fibrinogène.

5° Etude microscopique du caillot formé par la coagulation spontanée du fibrinogène.

6° Etude microscopique du caillot du sang coagulé spontanément, immédiatement après sa sortie des vaisseaux.

Voici les observations faites sur chacun de ces points :

1° *Etude des éléments figurés normaux du sang complet.*

Cette étude a déjà été exposée page 147. Je n'y reviendrai pas ici. Je me borne à indiquer que tous les éléments du sang sont intéressés dans la coagulation, mais que ceux qui jouent un rôle actif sont :

A. Les hématoblastes.

B. Les granulations ou spores de diverses dimensions, principalement les zymospores de 0 μ 3 à 0 μ 5. Ces divers éléments sont photographiés dans la planche 108.

Quand on centrifuge modérément le sang oxalaté, la plupart des gros éléments tombent au fond du vase (globules rouges, globules blancs, hématoblastes, filaments mycéliens ramifiés et chargés de zymospores, une certaine quantité de granulations de dimensions diverses).

Dans le plasma oxalaté il reste des hématoblastes, une certaine quantité de filaments mycéliens chargés de zymospores et des granulations. Dans une nouvelle centrifugation très énergique, ce plasma abandonne une nouvelle portion de tous ces éléments, notamment les hématoblastes qui se déposent en presque totalité.

Mais il est un élément dont la centrifugation ne débarrasse pas le plasma. Ce sont les zymospores de 0,3 à 0,5 μ qui restent en suspension dans le liquide grâce à leur mouvement brownien.

Dans le sérum, on trouve les mêmes éléments échappés de la trame de fibrine. Une centrifugation énergique les sépare assez facilement du sérum, à l'exception des zymospores de 0 μ 3 à 0 μ 5 qui restent en suspension en raison de leur mouvement brownien.

2° *Effet de l'addition de phosphate tricalcique au plasma ou au sérum.*

Il s'agit ici de liquides déjà fortement centrifugés. Le précipité gélatineux de phosphate tricalcique, ajouté à ces liquides, emprisonne un grand nombre de zymospores et les entraîne au fond du tube par centrifugation. On les retrouve dans le culot de phosphate tricalcique et on constate que, dans le liquide, leur nombre a fortement diminué. Mais une seule addition ne l'en prive pas complètement; il en reste encore, même après deux opérations successives.

L'action du précipité de phosphate tricalcique ne relève donc pas d'un phénomène d'adsorption, mais simplement d'un phénomène mécanique.

Les granulations du précipité emprisonnent les zymospores, plus grosses qu'elles, et les entraînent par leur poids au fond du tube. En raison de leur mouvement brownien, de nombreuses zymospores s'échappent du précipité et restent dans le liquide surnageant. L'action des précipités sur les ferments et toxines est identique et de même nature, ceux-ci, étant également constitués, non par des substances solubles ou des granulations colloïdales invisibles, mais par des zymospores de 0 μ 3 à 0 μ 5 et même par d'autres granulations plus grosses.

Le sérum contenant beaucoup moins de zymospores que le plasma, il est plus facile de l'en priver par addition de phosphate tricalcique, mais une seule addition de ce corps, ni même deux successives, ne les entraînent pas en totalité; il en reste toujours un petit nombre.

3° *Etude microscopique d'une solution de fibrinogène.*

Préparons du fibrinogène avec du plasma oxalaté énergiquement centrifugé et précipité par addition de 21 grammes pour 100 de Na Cl (ou 17 grammes % si l'on veut). Précipitons-le deux fois encore après l'avoir redissout, et lavons chaque fois le précipité à l'eau salée. Redissout à nouveau et examiné à un fort grossissement, on voit qu'il contient des zymospores de 0 μ 3 à 0 μ 5 et même des granulations plus grosses. Une portion de la solution, mise à part, contient des flocons fibrineux dès le lendemain et coagule spontanément en un à trois jours.

Si on centrifuge le restant de la solution après y avoir ajouté du phosphate tricalcique, on constate par l'examen microscopique que le nombre de zymospores a fortement diminué. Une portion de cette solution forme des grumeaux beaucoup plus lentement et ne coagule plus qu'après quatre à six jours par exemple.

Une nouvelle addition de phosphate tricalcique raréfie davantage encore les zymospores et éloigne le moment de la coagulation spontanée, mais ne l'empêche pas. J'ai obtenu la coagulation des solutions de fibrinogène, même après une troisième opération de ce genre, mais en constatant qu'elle se produisait sans que des flocons bien nets se forment dans les solutions. Nous aurons plus loin l'explication de ce fait.

C'est Bordet et Delange[1] qui, les premiers, ont indiqué le moyen de

1. Bordet et Delange, *Bull. Soc. Sc. Méd. et Nat. de Bruxelles*, 1914.

rendre plus stables les solutions de fibrinogène par addition de phosphate tricalcique. L'effet du phosphate tricalcique est très net, mais, cependant, j'ai constaté une stabilisation de moindre durée que celle indiquée par Bordet et Delange. Ces auteurs se sont demandé quel est le principe absorbé par le phosphate tricalcique pour produire cet effet; ils ne croient pas que ce soit la thrombine ou ses générateurs, cytozyme et prosérozyme. Ce sont les zymospores (sérozyme, la prosérozyme n'existe pas) dont l'entraînement confère à la solution de fibrinogène une plus grande stabilité.

4° *Etude microscopique des flocons fibrineux qui se forment dans une solution de fibrinogène.*

Le fait qu'une solution de fibrinogène décalcifiée coagule sans addition de chaux prouve que cette dernière n'intervient pas dans la coagulation.

Une telle solution, privée de cytozyme et privée également de sérozyme, croit-on, par trois additions successives de phosphate tricalcique, privée également de chaux, coagule néanmoins spontanément et sans aucune intervention.

Le déterminisme de ce phénomène peut être fait, en partie, par l'examen microscopique des flocons qui naissent dans les solutions de fibrinogène; je m'adressai, pour commencer, à une solution non traitée par le phosphate tricalcique.

Ayant étalé sur une lame, séché puis coloré par le dahlia, l'un des premiers flocons fibrineux formés depuis quarante-huit heures environ dans la solution, je constatai avec surprise, en l'examinant, qu'il était constitué par une colonie mycélienne volumineuse et très développée. Examinant soigneusement les éléments de cette colonie, je pus constater que des masses de fibrine étaient en formation en certains points, et qu'elles se constituaient exactement comme les coagulations et condensations de matière hyaline qui constituent le début de la formation des masses germinatives dans les cultures bactériennes et dans les colonies de moisissures. Ces masses de fibrine étaient, par exemple, identiques à des masses fibrineuses de volume variable, souvent considérables, qui se forment dans l'intrication des filaments mycéliens ou sur le pourtour des colonies de *Fusarium solani* par exemple; ces masses sont représentées dans la figure 1, planche 117. En d'autres points, une masse de longs filaments parallèles (Fig. 2), groupés par une masse fibrineuse, s'éten-

dait loin de la colonie. Cherchant en d'autres points, je trouvai les fructifications de la moisissure, longues spores allongées comme des gonidies de *Fusarium* (Fig. 3). Enfin, à un fort grossissement, je constatai, dans les intervalles des filaments mycéliens et dans les masses fibrineuses, une quantité considérable de spores et de zymospores, de toutes les dimensions, rencontrées et décrites ici antérieurement dans le sang.

Etudiant d'autres flocons fibrineux de diverses grosseurs, inclus dans du fibrinogène déjà pris totalement en gelée, je les trouvai tous constitués par des colonies mycéliennes analogues ou présentant leur mycélium sous les aspects différents représentés dans la planche 118.

Certaines masses gélatineuses étaient formées par de gros filaments mycéliens sinueux et enchevêtrés en certains points (Fig. 1, 2, 5, pl. 118) et, en d'autres, groupés parallèlement en longs faisceaux compacts contenant un nombre considérable de filaments (Fig. 2, 5, pl. 118). Les prolongements fibrineux de la colonie se montraient tous habités par des filaments mycéliens caractéristiques (Fig. 6, pl. 118). En de nombreux points, on constatait des amas de bacilles ou fructifications formés par les filaments mycéliens (Fig. 7, pl. 118).

5° *Etude microscopique du caillot formé par la coagulation spontanée du fibrinogène.*

Ce qui me causa le plus d'étonnement fut certainement l'aspect que présentaient les colonies végétant depuis plusieurs jours à l'intérieur même du caillot de fibrinogène coagulé en masse et préparé, soit sans traitement par le phosphate tricalcique, soit additionné une seule fois de précipité. Un examen rapide révélait d'emblée que ce que j'avais sous les yeux et qui venait de se former, seulement avec une solution de fibrinogène et un petit nombre de spores et zymospores provenant de sang de cheval, c'était *du tissu conjonctif*; et c'était à l'intérieur et autour des colonies mycéliennes qui aboutissaient à ce tissu conjonctif que se coagulait et se déposait la fibrine.

Il apparaissait donc que c'est la moisissure organique de l'animal, dont le fibrinogène est originaire, qui se développe ainsi en colonies formant les flocons, et que la coagulation de la fibrine autour d'elles est un phénomène identique à la coagulation du hyaloplasma dans les moisissures cultivées in vitro. La formation de la fibrine est donc un phénomène général ayant pour but le développement des éléments figurés de la moi-

sissure, notamment de son mycélium; quand il s'agit d'une moisissure organisée constituant un animal, la formation de la fibrine a pour but le développement des éléments des tissus ou leur réparation.

Il n'est pas possible de douter qu'il s'agisse bien de tissu conjonctif dans le cas actuel. La planche 119 contient les photographies de quatre régions diverses d'une même colonie. On y retrouvera, à la loupe, les éléments de ce tissu, les faisceaux de fibres conjonctives avec leurs ramifications, leurs fructifications, le début de la formation des cellules fixes, les masses germinatives..., etc.

La figure 4 contient (au centre) une grosse masse germinative d'où part une masse considérable de fibres conjonctives parallèles, chacune d'elles étant le filament germinatif d'une des spores constituant l'agglomération. Cette figure nous explique comment un gros faisceau conjonctif peut contenir, comme on le voit, une si grande masse de fibres parallèles et confirme l'origine de ces fibres déjà indiquée ; elle nous explique la présence et l'origine des énormes masses de fibres parallèles hyalines (Fig. 4, pl. 118) constituant les filaments fibrineux émanant des flocons.

Etudions maintenant l'origine de ceux-ci et déterminons les éléments qui leur donnent naissance.

Il a été exposé plus haut que le fibrinogène, même s'il est traité deux ou trois fois de suite par le phosphate tricalcique, conserve toujours une certaine quantité de spores et zymospores. Celles-ci forment par leur agglomération des masses germinatives qui émettent des filaments mycéliens chargés de nouvelles zymospores, fait démontré plus loin. Là est l'explication du repeuplement de la solution de fibrinogène en zymospores. Celles-ci forment à leur tour des masses germinatives plus grosses que les premières et qui sont l'origine des premières colonies qui apparaissent sous forme de flocons fibrineux. La fibrine se dépose d'abord au niveau de ces colonies, parce qu'elles sont le siège d'une formation intensive de zymospores nouvelles. La coagulation se fait ensuite dans toute la masse du fibrinogène, parce que les zymospores réparties dans tout le liquide se sont formées en nombre suffisant pour provoquer la coagulation.

La preuve qu'il en est bien ainsi et que ce sont bien elles qui provoquent la coagulation, c'est qu'il suffit, pour empêcher une solution de fibrinogène de coaguler, de la traiter par le phosphate tricalcique tous les deux ou trois jours, c'est-à-dire d'entraîner les zymospores au fur et à mesure qu'elles se reforment.

Le mode de formation des zymospores est facile à constater dans un caillot de fibrinogène. On s'adresse pour cela à une solution de fibrinogène traitée deux fois de suite par le phosphate tricalcique. On la laisse coaguler spontanément, puis on écrase entre deux lames un petit fragment du caillot. On laisse sécher à froid, on colore par le dahlia à froid et on lave à l'eau froide. On peut constater ainsi que le caillot est totalement formé par un feutrage d'une multitude de petites colonies mycéliennes (Fig. 1, 2, 3, 4, pl. 120) constituées chacune par une petite masse germinative *identique à un hématoblaste* du sang et émettant des filaments mycéliens sinueux chargés de zymospores. La fibrine formée réunit et accole ces colonies entre elles, en laissant des espaces libres remplis de liquide. Le liquide qui s'écoule par dilacération ou écrasement du caillot est celui de ces aréoles ou espaces libres dilacérés.

Ce qui forme le caillot de fibrinogène est donc une substance agglutinante réunissant entre eux, en un feutrage, les éléments mycéliens développés. Cette substance, appelée fibrine pour le sang, ne diffère pas, au point de vue de son rôle physiologique et de son mode de formation, de la substance agglutinante qui se forme dans toute colonie bactérienne ou mycélienne et qui, une fois déposée à la surface de ses éléments, détermine leur agglomération. Cette identité parfaite reconnaît pour cause l'identité des éléments du milieu de culture appelé sang, avec ceux d'un milieu de culture bactérienne in vitro. Dans les deux cas, c'est une moisissure qui végète dans le milieu et y développe, par ses zymospores, la substance hyaline (fibrine, hyaloplasma)nécessaire à sa croissance.

Ces faits fixent la nature, l'origine et le mode de formation des corps désignés *agglutinines.* Ceux-ci sont les zymospores et spores d'une moisissure; ces éléments formateurs doivent être distingués de la substance formée par eux, la matière agglutinante qui, dans l'organisme, est la fibrine du sang et que, dans une culture in vitro, on peut appeler fibrine bactérienne ou encore mycofibrine.

La matière agglutinante formée par les zymospores d'une espèce d'hyphomycète ne se dépose que sur ses éléments et n'agglutine qu'eux.

Nous verrons plus loin que le phénomène de précipitation est identique à celui de la formation des flocons ou colonies mycéliennes, et que le corps appelé précipitine est constitué par les zymospores ou autres éléments figurés du corps hétérogène sensibilisant, développées dans le sang et reportées ultérieurement dans la solution sensibilisante.

6° *Etude microscopique du sang coagulé spontanément, immédiatement après sa sortie des vaisseaux.*

La coagulation s'effectue dans le sang sortant des vaisseaux, en deux à cinq ou dix minutes en général. Il n'est pas probable que les arborisations mycéliennes, dont l'intrication constitue le caillot du fibrinogène, aient le temps de se former dans le sang sortant d'un vaisseau jusqu'au moment de sa coagulation. Le caillot du sang a-t-il néanmoins la même constitution que celui du fibrinogène? On peut s'en rendre compte par l'examen microscopique du caillot frais comme il suit : on pique l'oreille d'un cobaye et on dépose sur une lame de verre la goutte de sang qui apparaît. Dès qu'elle est coagulée, on entraîne le caillot avec une aiguille en le déplaçant sur la lame pour lui faire abandonner autant de sang que l'on peut, on en détache un petit fragment que l'on écrase entre deux lames de verre, on sèche et on colore au dahlia. Les figures 5 à 9 de la planche 120 représentent des photographies de préparations ainsi obtenues.

Ces photographies montrent :

1° Que le caillot sanguin a la même constitution qu'un caillot de fibrinogène et qu'il est formé par l'agglomération d'un nombre considérable de fines arborisations mycéliennes chargées de zymospores.

2° Que ces arborisations mycéliennes émanent des hématoblastes qui leur donnent naissance, ou de spores isolées émettant un seul filament mycélien ondulé portant des zymospores.

Les arborisations mycéliennes formées, soit par des spores isolées, soit par des hématoblastes, sont visibles dans les figures 5. 6, 7, 8, 9, planche 120; la trame de fibrine à peine colorée et déchirée est visible dans les figures 5, 7, 8, 9. La figure 5 montre une masse de globules sanguins, hématoblastes et arborisations agglomérés par la fibrine. En de nombreux points les arborisations mycéliennes formées par les hématoblastes sont nettement visibles, notamment dans la figure 9 où l'un d'eux est isolé.

Ici, la coagulation est immédiate, parce que le nombre de zymospores que contient le sang est considérable et suffisant. Le caillot a la même constitution qu'un caillot de fibrinogène, parce que les arborisations mycéliennes sont toutes formées. Les préparations faites comme il vient d'être indiqué constituent même un excellent moyen de démontrer sûrement et rapidement leur existence.

. . . . . .

Groupons maintenant les renseignements fournis par l'étude de la coagulation du fibrinogène et de la constitution du caillot de fibrine; ils se résument ainsi :

1° La portion de la thrombine appelée sérozyme est constituée par les zymospores du sang, éléments de 0 μ 2 à 0 μ 5 animés du mouvement brownien. *En raison de leur mouvement brownien, les zymospores se maintiennent toujours en suspension dans le sang, le plasma ou le sérum, et il est impossible de les séparer des liquides par centrifugation.* Elles sont entraînées en partie avec les précipités et remises en suspension quand on les redissout.

2° Les zymospores du sang sont entraînées avec les précipités de fibrinogène. Le traitement des solutions de fibrinogène par le phosphate tricalcique les prive d'une grande partie de leurs zymospores, mais est incapable de les entraîner en totalité.

3° Les zymospores sont des éléments fermentatifs de la moisissure organique spécifique; outre le pouvoir fermentatif elles possèdent le pouvoir végétatif et reproducteur. Restant dans une solution de fibrinogène, même en très petite quantité, elles subissent l'évolution de tous les éléments bactériens; elles germent directement ou forment de petites masses germinatives qui émettent des filaments mycéliens sur lesquels naissent de nouvelles zymospores.

La sérozyme, très raréfiée dans les solutions de fibrinogène par l'action des précipités de phosphate tricalcique, s'y reconstitue donc par multiplication des éléments échappés à cette action.

4° La végétation des zymospores aboutit, outre leur multiplication, à la formation in vitro, dans les solutions de fibrinogène, de masses d'agglomération ou masses germinatives identiques aux hématoblastes du sang et à des éléments plus gros assimilables à des globules sanguins.

5° Quand la multiplication des zymospores est assez avancée, il se forme des masses germinatives encore plus grosses donnant naissance, in vitro, à des éléments mycéliens identiques à ceux du tissu conjonctif de l'organisme.

Ces formations mycéliennes, isolées ou en groupe, de même que les amas de spores ou zymospores en germination, constituent les flocons qu'on voit apparaître et croître dans les solutions de fibrinogène.

6° Dans les solutions de fibrinogène, la fibrine se forme et se dépose toujours d'abord sur les éléments des colonies mycéliennes ou flocons ; ces éléments sont inclus dans une masse de fibrine qui sert à leur formation.

7° Les plaquettes du sang sont constituées par des hématoblastes, des masses d'agglomération de spores et zymospores.

Une émulsion de plaquettes est un liquide renfermant, à la fois, des hématoblastes, des masses d'agglomération de spores et de zymospores, des spores et zymospores isolées et des éléments bactériens divers appartenant à la moisissure organique.

Ces divers éléments étant vivants et capables de végétation et de multiplication, une émulsion de plaquettes diffère donc totalement d'une solution de lécithine obtenue par voie de dissolution dans l'alcool, filtration, évaporation et suspension dans l'eau; elle ne peut à aucun titre être appelée, comme cette solution, du nom de cytozyme, parce qu'elle ne lui est pas assimilable.

8° Un jus aqueux ou émulsion de tissus, qui exerce une action identique à une émulsion de plaquettes, contient une quantité considérable de zymospores; ce sont celles-ci qui lui confèrent son pouvoir coagulant énergique.

9° Les plaquettes, comme les zymospores des tissus, contiennent de la lécithine.

Ces éléments sont donc susceptibles d'agir de deux manières différentes : soit comme agents de multiplication des zymospores, c'est-à-dire élaborant de la sérozyme, soit comme émulsion de lécithine ou cytozyme dans les solutions où le pouvoir végétatif des éléments multiplicateurs est détruit par l'ébullition.

Nous possédons, par ces faits, la connaissance presque complète du mécanisme de la coagulation spontanée des solutions de fibrinogène réputées pures.

Le précipité du fibrinogène entraîne des zymospores qui constituent la sérozyme et que le phosphate tricalcique ne peut pas entraîner en totalité. Dans le fibrinogène redissout, ces zymospores végètent et reproduisent la sérozyme dont la proportion croît progressivement, provoquant la coagulation quand elle est suffisante; ceci explique pourquoi le phosphate tricalcique retarde la coagulation.

Mais la présence du fibrinogène et de la sérozyme dans la solution ne suffit pas pour expliquer la coagulation, puisque nous avons établi, antérieurement, que le fibrinogène passe à l'état de fibrine parce qu'il fixe un corps acide résultant de l'hydrolyse d'une lécithine (cytozyme) par un ferment, la sérozyme.

Dans la solution de fibrinogène réputée pure, la sérozyme se reforme

par multiplication des zymospores, mais ce ferment hydrolyseur serait impuissant à former le corps acide déterminant la coagulation si le corps hydrolysable, la lécithine, n'existe pas dans la solution.

Il faut donc conclure, ou que les zymospores (sérozyme) agissent sur une lécithine entraînée par le précipité de fibrinogène, ou qu'elles sont capables de transformer une partie du fibrinogène pour reconstituer de la lécithine ou un corps analogue. Il est évident qu'une action de transformation existe puisqu'il se forme dans la solution une notable quantité d'éléments végétatifs et que cette formation, qui exige une substance albumineuse, ne peut se faire qu'aux dépens du fibrinogène.

Il paraît d'autre part probable que le fibrinogène entraîne avec lui une certaine quantité de lécithine; en effet, *la lécithine est partiellement entraînée de ses solutions par les précipités.*

Une solution de fibrinogène réputée pure se coagule donc par un phénomène identique à celui qui détermine la coagulation du sang. Le fibrinogène entraîne avec lui, dans sa préparation, de la lécithine et les éléments (zymospores) capables de reformer une quantité suffisante de sérozyme. Si la coagulation du fibrinogène est lente et d'autant plus lente que sa solution a été traitée plus énergiquement par le phosphate tricalcique, c'est parce qu'il faut du temps pour que la végétation, ou culture des zymospores, reproduise la sérozyme en quantité suffisante; ce temps est d'autant plus long que la quantité de zymospores restant dans la solution est plus petite.

Ainsi s'explique que la lécithine (cytozyme), ajoutée à une solution de fibrinogène, n'accélère pas sa coagulation, tandis qu'une émulsion de plaquettes a cet effet (Bordet) [1]. Il en est ainsi parce que la solution de fibrinogène contient assez de lécithine pour sa coagulation et parce qu'une émulsion de plaquettes diffère totalement d'une émulsion de lécithine; c'est une émulsion d'éléments végétatifs. Elle apporte dans la solution les éléments capables de développer rapidement les zymospores, c'est-à-dire la sérozyme.

1. Bordet, Soc. de Biologie, page 576, 1920.

3° Signification physiologique de la coagulation du sang hors des vaisseaux. Mécanisme et but de la coagulation continue de la fibrine dans l'organisme animal.

Les démonstrations faites jusqu'ici nous apportent la connaissance du mécanisme de la coagulation du sang hors des vaisseaux. Ce mécanisme est le suivant :

1° Il existe dans le sang circulant, comme dans le sang sorti des vaisseaux, un phénomène continu d'hydrolyse des lécithines, corps désignés jusqu'ici par le mot cytozyme.

2° L'hydrolyse est opérée par un ferment appelé sérozyme, constitué par les zymospores de la moisissure organique de l'animal contenues dans le sang.

3° L'action hydrolysante de la sérozyme a pour effet de libérer un corps à réaction acide à la phtaléine, qui est probablement la portion acide des lécithines hydrolysées.

4° La fixation du corps à réaction acide à la phtaléine sur le fibrinogène est la cause directe de sa transformation en fibrine.

De ces faits il résulte que le fibrin-ferment ou thrombine, qu'on a considéré comme un complexe de deux corps, la cytozyme et la sérozyme, n'est ni l'agent coagulant immédiat ni un complexe; la cytozyme (lécithine) et la sérozyme (zymospores) sont les deux éléments du phénomène d'hydrolyse; le corps coagulant direct est l'un des produits de ce phénomène; c'est donc lui qui doit porter le nom de thrombine, et non les deux éléments du phénomène d'hydrolyse, la lécithine (cytozyme) corps hydrolysé, et la sérozyme (zymospores) corps hydrolysant

L'action hydrolysante des zymospores vis-à-vis des lécithines du sang est un phénomène physiologique normal qui s'exerce et se continue lentement dans le sang circulant et se continue fatalement après sa sortie des vaisseaux.

Si le corps acide coagulant se fixe sur le fibrinogène et le coagule dans le sang sorti des vaisseaux, c'est donc qu'il s'y fixe et le coagule également dans le sang circulant.

Ainsi apparaît que la formation de la fibrine ou coagulation du sang, hors des vaisseaux, n'est pas un phénomène d'altération ou cadavérique. C'est un phénomène physiologique normal et continu dans l'organisme.

La formation que nous avons constatée des éléments du tissu conjonctif dans une solution de fibrinogène in vitro, et avec *cette substance*

passant à l'état de fibrine, démontre que la coagulation du fibrinogène a pour but la formation et le renouvellement des éléments anatomiques des tissus, c'est-à-dire la formation des éléments végétatifs de la moisissure organique.

Dans le sang sorti des vaisseaux, la coagulation se fait en masse *parce que le sang n'est plus en présence des tissus sur lesquels se dépose sans cesse le fibrinogène chargé de corps coagulant acide et passant à l'état de fibrine.*

Ce phénomène de dépôt continu de la fibrine dans les tissus est rendu très apparent par le fait connu que le sang veineux fournit notablement moins de fibrine que le sang artériel en se coagulant; la fibrine disparue est celle qui s'est déposée dans les tissus.

Les tissus jouent donc, vis-à-vis du sang en voie de coagulation continuelle dans l'organisme, le même rôle que la baguette qui, agitant dans un vase le sang, en retire la fibrine qui se fixe sur elle au fur et à mesure de sa formation.

Ce phénomène de coagulation n'est certainement pas spécial aux animaux; il doit avoir lieu également dans les organismes végétaux, et, de façon plus générale, dans tous les organismes vivants, ceux-ci étant toujours constitués par une moisissure organisée, et toute moisissure ne pouvant naître et s'accroître que par la formation, au moyen de ses zymospores, d'une substance gélatineuse, collante, qui se dépose sur les éléments en évolution. Cette substance qu'on peut appeler matière hyaline (myco-fibrine), et qui est le protoplasma formateur en voie de coagulation, est également la matière qu'on a appelée agglutinine; elle se développe donc aussi bien dans les cultures bactériennes, formées d'éléments non organisés, que chez les êtres organisés.

IV. Nature et constitution du complément ou alexine.

Mécanisme de l'hémolyse spécifique des globules sanguins.

Les globules sanguins d'une espèce animale étant lavés à l'eau salée et injectés dans le sang d'un autre animal, le sérum de celui-ci acquiert, au bout de dix à douze jours, la propriété d'hémolyser rapidement, in vitro, en une heure ou deux, les globules sanguins de même espèce que ceux injectés. Ce sérum de l'animal, dit sensibilisé, ne dissout, en règle à peu près générale, que les globules sanguins de l'espèce sensibilisante. Le phénomène est donc spécifique.

On a déduit de ce phénomène qu'il se forme, dans le sang de l'animal sensibilisé, un anticorps immunisant, une lysine, appelée également sensibilisatrice, résultant d'une réaction de défense de l'organisme et ayant pour but de débarrasser celui-ci des globules sanguins injectés.

Les globules sanguins sensibilisants ou antigènes s'hémolysent en une heure ou deux à 38° dans le sérum de l'animal sensibilisé. Ils ne s'y dissolvent plus si ce sérum est préalablement chauffé trente minutes environ à 57°. Dans ce cas, le phénomène d'hémolyse est supprimé parce que l'un des agents qui le déterminent, l'alexine, ou complément, est détruit.

L'étude du phénomène d'hémolyse spécifique est donc inséparable de l'étude de l'un des agents nécessaires pour la provoquer, l'alexine ou complément.

Nature et constitution du complément ou alexine

Il est généralement admis que l'alexine, ou complément, est constituée par l'union de deux substances que l'on sépare facilement par dialyse, ou encore en diluant le sérum de dix fois son volume par de l'eau distillée et en y faisant passer un courant d'acide carbonique. Par l'une ou l'autre de ces opérations, l'un des constituants, la partie médiane du complément (mittelstück), précipite; on le recueille facilement par centrifugation; ce précipité est soluble dans l'eau salée à 7,5 ou 8 pour 1000, et en y ajoutant au besoin une trace de carbonate de soude.

Le liquide clair, résidu du sérum après centrifugation, constitue la deuxième portion de l'alexine, appelée portion terminale du complément (endstück). Ces deux portions, ajoutées séparément à des globules

sensibilisés, ne les hémolysent ni l'une ni l'autre. Si on les ajoute simultanément, le pouvoir du complément est reconstitué.

La partie médiane (mittelstück), chauffée 30 minutes à 57°, perd son activité : elle est thermolabile. La partie terminale, chauffée à la même température, n'est pas altérée : elle est thermostable. On voit, d'après cet exposé, que les deux constituants de l'alexine sont deux corps bien vaguement définis et que le fait de leur séparation renseigne peu sur sa constitution.

D'une longue série de travaux, j'avais conclu en 1914 [1] :

Que l'alexine est un complexe formé par l'union de deux corps dont l'un (partie médiane, mittelstück) est constitué par un corps albumineux lié aux savons de soude et l'autre par un corps albumineux lié aux savons de cholestérine (ou éthers de celle-ci). Dans ces travaux, j'avais admis et pris comme idée directrice le fait que l'alexine est constituée par les deux substances indiquées ci-dessus et j'avais cherché à déterminer la constitution de chacune d'elles.

Actuellement et grâce à un déterminisme d'une toute autre nature, j'ai pu voir que la détermination que j'avais faite en 1914, exacte en ce qui concerne les substances albumineuses contenues dans les portions médiane et terminale du complément, ne pouvait pas l'être en ce qui concerne la constitution même de l'alexine, parce que l'idée directrice des recherches était fausse. Le fait que le sérum se divise, par dialyse, en deux parties séparément inactives et actives quand elles sont réunies, ne signifie nullement que l'alexine est un complexe constitué par la réunion de ces deux parties; en donnant à l'effet de la séparation des deux substances la signification stricte qu'il comporte, on doit conclure seulement que l'une ne peut pas agir sans l'autre, rien de plus; il n'autorise nullement à conclure à l'existence d'un complexe.

Le déterminisme de la nature et de la constitution de l'alexine ou plutôt de l'action lysante du complément est beaucoup plus simple qu'on ne pouvait l'imaginer.

La simplification résulte de la connaissance de la nature des organismes vivants, de la connaissance du développement des moisissures et des cultures bactériennes, et des notions fournies, dans la suite, par l'étude des ferments et celle de la coagulation du sang.

Etant en possession de ces connaissances, la détermination de l'action

1. C. R. Acad, des Sciences, T. 158, 1914.

lysante du sérum, appelée alexine par Buchner, peut être faite en posant le problème de la façon suivante :

En dialysant le sérum, on le divise en deux parties inactives séparément; la partie médiane (mittelstück) est inactivée par le chauffage à 57° ou par l'addition d'un précipité, tel que le phosphate tricalcique. On sait, d'autre part, que :

1° Si on met des hématies sensibilisées en contact avec la portion médiane, ils fixent une partie du corps actif qu'elle contient.

2° Que cette portion médiane, constituée par une portion des globulines du sérum (les plus facilement précipitables), n'est active que par une partie infinitésimale de sa substance; l'épuisement de la substance active par des globules sensibilisés n'enlève pas, à la masse de la portion médiane précipitée, une quantité de substance perceptible.

Il s'agit donc de déterminer quelle est cette substance active, de volume si réduit, inactivable à 57°, et entraînée par les précipités. L'examen *microscopique* de la partie médiane du complément précipitée permet de résoudre la question; le corps actif est constitué par les zymospores du sérum, entraînées par la précipitation des globulines. Ces zymospores sont entraînées par tous les précipités fins, par l'addition de phosphate tricalcique suivie de centrifugation, par exemple. Examinant le précipité centrifuge, on y trouve les zymospores; *si le précipité de globulines, déterminé par l'acide carbonique ou la dialyse les contient*, c'est parce qu'il agit comme les autres précipités et les entraîne; il les entraîne même mieux qu'un autre, parce que c'est un précipité d'albumine combiné à un savon; on constate facilement leur présence dans le précipité étalé sur une lame de verre et coloré au dahlia.

Les hématies sensibilisées, ajoutées à la partie médiane du complément redissoute, agissent comme un autre précipité et agissent d'autant mieux qu'elles ont fixé un corps visqueux et adhésif : la sensibilisatrice. La centrifugation à laquelle on soumet obligatoirement la partie médiane, pour en retirer les hématies, a pour effet d'entraîner les zymospores avec elles dans le culot de centrifugation.

Ce sont les mêmes zymospores qui constituent la sérozyme. Ce qu'on entraîne, en précipitant les globulines du sérum, ce sont les zymospores qui, par leur action hydrolysante sur un autre corps, une lécithine (cytozyme), forment le corps acide qui coagule le fibrinogène (thrombine).

Ces zymospores sont inactivées comme les éléments des ferments par le chauffage pendant 30 minutes à 57°. Ce sont bien elles et les autres élé-

ments du ferment qui sont inactivées par la chaleur, car *un ferment non chauffé, cultivé, se multiplie; un ferment chauffé* 30 *minutes à* 57° *ne se multiplie plus.*

On sait que la partie médiane du complément (mittelstück) étant précipitée et restant en cet état et en contact avec de l'eau contenant moins de 1/1000 de NaCl ne s'altère que lentement; on sait également que le précipité, redissout dans l'eau salée à 7,5 pour 1000 s'altère très vite (phénomène de Brandt). Si l'on examine au microscope un précipité datant de 24 heures, on voit qu'il contient beaucoup de zymospores éparses ou en petits amas; si l'on examine une solution du même précipité vieille de vingt-quatre heures, on voit que les zymospores ont végété, formé des masses germinatives et même des amas mycéliens comme cela se produit dans une solution de fibrinogène. Donc, si la solution du précipité s'inactive, c'est parce que les zymospores évoluent, se transforment et forment de la matière hyaline qui les agglutine; si, dans le précipité non redissout, le mittelstück reste inctact, c'est parce que les zymospores n'y évoluent pas.

Le corps actif, dans la portion médiane du complément, est donc constitué par les zymospores du sérum dont la masse totale est infime par rapport à celle des globulines précipitées par l'acide carbonique ou par dialyse; ce corps actif étant un ferment et étant précisément celui qui forme la thrombine, il exerce son effet par une action fermentative qui est nécessairement la même que celle qui détermine la coagulation du sang : une hydrolyse des lécithines.

Ceci nous indique que la substance active de la partie terminale du complément, deuxième constituant de l'alexine, est le même corps thermostable qui a été indiqué comme l'un des constituants (cytozyme) de la thrombine : c'est-à-dire une lécithine. C'est ce corps que l'on enlève du sérum ou du plasma par agitation avec de l'éther, celle-ci supprimant ou altérant profondément, à la fois, le pouvoir coagulant et le pouvoir complémentaire du sérum ou la faculté de coagulation du plasma.

Je conclus donc :

1° Que ce que Büchner a appelé alexine est le produit d'une réaction qui s'opère dans le sang, le plasma ou le sérum, entre les zymospores du sang et les lécithines : c'est l'hydrolyse de celles-ci.

2° Que le corps possédant le pouvoir lysant ou bactéricide dans le sérum n'est constitué ni par le corps hydrolysé, la lécithine, ni par la partie hydrolysante, les zymospores, mais par l'un des produits de l'hy-

drolyse réalisée entre eux, la fraction acide des lécithines hydrolysées.

3° Que le fibrin-ferment ou thrombine est le groupe des deux substances correspondant à l'alexine de Büchner, la sérozyme étant la partie médiane du complément, la cytozyme sa partie terminale.

4° Que le sérum possède un pouvoir lysant ou bactéricide parce que le corps fixateur normal des produits acides de l'hydrolyse des lécithines, le fibrinogène, a été enlevé.

En effet, l'addition au sérum lysant d'un corps fixateur remplaçant le fibrinogène, la globuline, par exemple, supprime ce pouvoir lysant: c'est là le mécanisme de l'action anti-complémentaire connue de la globuline.

Il est donc inexact de dire que l'action bactéricide, observée par Büchner dans le sérum, ou l'action lysante qu'un sérum peut exercer sur des globules sanguins, existe dans le plasma normal du sang. Dans ce dernier, les produits acides de l'hydrolyse des lécithines sont immédiatement et constamment fixés par le fibrinogène.

5° Que le corps qui exerce l'action lysante est le même que celui qui exerce l'action coagulante; c'est un corps à réaction acide à la phtaléine; c'est évidemment la portion de la lécithine comprenant l'acide glycérophosphorique et les acides gras.

L'acide glycérophosphorique a une action hémolytique puissante ; les globules sensibilisés le fixent plus facilement que les globules non sensibilisés. Les acides gras, l'acide oléique notamment, ont une action identique s'exerçant également de préférence sur les globules sensibilisés, fait que j'ai déjà fait connaître[1].

Von Liebermann a conclu, à la suite d'une série de travaux, que l'alexine pouvait être reconstituée artificiellement par une combinaison de savons alcalins et de globuline dissoute dans un liquide dont la constitution saline devait réunir des conditions déterminées. Il a conclu que ce mélange est bien un complément, parce qu'il est hémolytique et s'inactive par la chaleur. Cette conclusion a eu peu de partisans.

Ce mélange est hémolytique, parce qu'il contient un corps hémolytique, le savon, ce qui n'autorise à aucune conclusion par rapport au sérum ou au plasma, *dans lesquels le savon n'exerce précisément pas de fonction hémolytique.*

La présence de la globuline, dans ce complément artificiel, n'exerce qu'un effet amoindrissant sur le pouvoir hémolytique du savon, parce

1. C. R. Acad. des Sciences, 23 juin 1919.

que la globuline dissocie les savons alcalins et que ceux-ci se combinent partiellement à elle et la précipitent. C'est par suite de cette réaction que le complément artificiel s'inactive rapidement à chaud, la réaction étant accélérée par la chaleur.

L'action préférentielle que ce complément artificiel exerce sur les globules sensibilisés n'est pas supérieure à celle d'une émulsion fine d'acide oléique. Le complément de Von Liebermann ne présente donc pas les caractères essentiels de la propriété lysante du sérum; la globuline que cet expérimentateur a cru nécessaire dans le complément *est au contraire un corps anticomplémentaire;* elle joue un tel rôle, *même quand on en ajoute à un sérum hémolytique, parce qu'elle remplace, dans une certaine mesure, le fibrinogène enlevé* et sert de corps fixateur des corps acides hémolytiques, comme le fait une petite quantité d'alcali ajoutée. Dans le sérum normal abandonné à lui-même, la globuline exerce cette fixation progressivement et devient, en raison de celle-ci, de plus en plus sensible aux divers agents qui la précipitent.

Mécanisme de l'hémolyse spécifique.

Une hématie sensibilisée, mise en contact in vitro avec du complément frais, est hémolysée.

Nous avons déterminé la nature et le rôle des éléments du complément. Nous savons que l'élément actif de sa partie médiane (mittelstück) est la zymospore du sérum, et qu'il constitue en même temps le ferment appelé sérozyme; l'élément actif de la partie terminale (endstück) est la lécithine qu'elle contient; ces deux parties ne peuvent pas agir séparément, car elles sont les deux agents d'un phénomène d'hydrolyse; l'une (mittelstück, sérozyme) est le ferment hydrolyseur constitué par les zymospores du sérum; l'autre (endstück, cytozyme ou lécithine) est le corps hydrolysé. Le produit de l'hydrolyse est un corps à réaction acide à la phtaléine déterminant, soit la coagulation du fibrinogène (thrombine), soit l'hémolyse des globules non sensibilisés hétérogènes (propriété hémolytique naturelle des sérums), soit l'hémolyse des hématies sensibilisées (hémolyse spécifique).

Il faut donc encore déterminer, pour connaître le mécanisme du phénomène d'hémolyse :

1° Quels phénomènes fait apparaître l'hématie antigène dans l'organisme sensibilisé pour y provoquer la formation de la sensibilisatrice.

2° La nature et les propriétés de la sensibilisatrice.

3° Pourquoi les hématies antigènes fixent la sensibilisatrice et sont seules à la fixer.

4° Quelles réactions ont lieu entre l'hématie sensibilisée et les éléments du complément mis en contact avec elle.

5° Pourquoi l'hématie se désorganise et quel est le mécanisme de cette désorganisation.

Causes de la spécificité du pouvoir hémolytique des sérums sensibilisés.

Un globule sanguin est un élément formé par la moisissure constituant l'organisme animal ; cette moisissure est spécifique et diffère d'une espèce à une autre. Ceci fait comprendre pourquoi certains éléments d'une moisissure spécifique, développés dans le sang d'un animal, *ne réagissent qu'avec les éléments de cette même moisissure*, de même que les produits développés par les zymospores d'une moisissure hétérogène, l'agent typhique par exemple, *ne réagissent exclusivement qu'avec les éléments bactériens de cet agent.*

Cette spécificité, établissant que *les éléments de la moisissure organique d'un animal ne réagissent* que sur les éléments issus de cette même moisissure, il s'en suit que l'hémolyse spécifique consiste, non *en une destruction*, dans le sens strict du mot, mais en une évolution ou transformation des hématies, car des éléments d'une moisissure ne tuent pas d'autres éléments de la même espèce.

Destinée des hématies introduites dans le sang d'une autre espèce animale. Mécanisme du développement du pouvoir sensibilisant dans le sang de l'animal préparé.

Les hématies, étant des éléments vivants de la moisissure organique d'un animal, évoluent comme les éléments de toute autre moisissure, par exemple d'une moisissure pathogène, quand on les transporte dans l'organisme d'un autre animal. *Sortant de l'organisme auquel elles appartiennent, les hématies ne diffèrent plus, pour un autre animal, des éléments de n'importe quelle moisissure hétérogène.* Transportées dans un autre milieu, les hématies évoluent donc comme une moisissure quelconque : elles perdent leur forme organisée et leurs éléments développent d'abord une culture bactérienne dans l'organisme injecté, puis, au bout d'un certain temps, de dix à quinze jours, elles passent à l'état mycélien stable dans les tissus et développent une mycose de longue durée.

Comme toute moisissure, les hématies injectées développent, dans le sang de l'animal préparé, des éléments bactériens, des zymospores et les éléments nécessaires au développement des éléments figurés : *la matière hyaline et le ou les corps formant le protoplasme basophile* (sensibilisatrice). Notons que la matière hyaline sensibilisante ne se développe en forte quantité, dans le sang de l'animal injecté, que du huitième au douzième jour.

De cette évolution des hématies injectées, je conclus en premier lieu :

1° Que la disparition des hématies hétérogènes dans le sang de l'animal préparé *ne résulte pas de leur destruction, mais de leur évolution naturelle ; elles perdent leur organisation, mais la moisissure qui les constitue reste vivante et évolue.*

2° Que cette disparition et la formation corrélative, dans le sang de l'animal préparé, des éléments bactériens et autres de la moisissure préparante, n'ont rien de commun avec un phénomène de défense de l'organisme. La sensibilisatrice est un élément constituant de la moisissure antigène sans relation d'origine avec l'organisme sensibilisé.

Je dois indiquer, ici, que ces conclusions sont tirées de faits matériels et que toute hypothèse en est exclue. En effet, l'injection du sang, de pulpe du foie, du cerveau ou de tout autre organe, à un animal d'une autre espèce, développe dans son organisme les éléments de la moisissure injectée qu'on retrouve facilement quinze jours, un mois ou deux mois après, en cultivant sur gélose la pulpe des tissus de l'animal injecté. Ceci résulte d'expériences faites en nombre considérable, par centaines, et est dit pour l'opposer au raisonnement suivant :

Le sérum de l'animal préparé acquiert, au bout de dix à quinze jours, la propriété, qu'il garde malgré un chauffage à 57° pendant trente minutes, de rendre facilement hémolysables les globules de l'espèce sensibilisante par un complément d'une origine quelconque (Gengou). On a déduit de ce phénomène :

1° Qu'il existe dans le sérum de l'animal préparé un corps appelé sensibilisatrice hémolytique (Gengou) qui se fixe exclusivement sur les globules de l'espèce sensibilisante et les rend aptes à être hémolysés.

2° Que cette sensibilisatrice est un anticorps immunisant formé par une réaction de défense de l'organisme.

L'action sensibilisante du sérum préparé est basée sur un fait matériel, donc hors de doute. Quant à la conclusion qui transforme ce fait en réaction d'immunité, elle n'est basée sur aucun fait matériel et ne résulte

d'aucune démonstration directe ou indirecte; c'est une pure hypothèse démontrée inexacte par les faits exposés jusqu'ici et par ceux qui suivent.

Nature et propriétés de la substance sensibilisante.
Causes de sa fixation spécifique sur l'hématie antigène.

Une hématie fraîchement sortie de l'organisme antigène étant placée dans le sérum de l'animal préparé (chauffé à 58° pendant vingt ou vingt-cinq minutes) y acquiert une propriété spéciale : étant retirée de ce sérum, puis placée, in vitro, en contact avec du complément frais d'une autre espèce animale, elle s'y hémolyse, tandis qu'une autre hématie fraîche, qui n'a pas subi le traitement préalable, ne s'y hémolyse pas.

Assez souvent, des hématies antigènes fraîches introduites in vitro dans le sérum chauffé de l'animal préparé, s'y agglutinent rapidement et tombent au fond du tube.

Ces hématies fraîches enlèvent donc au sérum de l'animal préparé une substance qui les agglutine et qui leur confère la propriété de fixer énergiquement la substance qui possède le pouvoir hémolytique dans le sérum, l'alexine. Nous avons vu que cette substance hémolytique est la portion acide des lécithines hydrolysées par les zymospores du sérum (mittelstück ou sérozyme).

La substance qui confère ces propriétés aux hématies antigènes en se fixant sur elles et qu'on appelle sensibilisatrice ou ambocepteur, est la matière hyaline de la culture de l'antigène développée dans le sang de l'animal préparé; elle se fixe sur les hématies antigènes et non sur d'autres, parce qu'elles ont, avec les éléments figurés de la culture, le lien spécifique nécessaire; elles appartiennent à la même moisissure originale.

Il n'y a pas deux substances, l'une sensibilisante et l'autre agglutinante; il n'en existe qu'une seule, la matière hyaline, possédant ces deux propriétés.

Cette substance hyaline est une globuline; dans le sérum de l'animal préparé, elle est précipitée totalement par le sulfate de soude avec les globulines normales; elle se dépose sur les éléments bactériens, dans les cultures in vitro, sous la forme d'une substance gélatineuse, collante, adhésive, comme la fibrine. Elle a donc l'aspect de la fibrine et provient de la coagulation d'une globuline, de même que la fibrine animale provient de la coagulation du fibrinogène qui est aussi un corps de la série des globulines et la plus précipitable d'entre elles.

A cette identité de nature s'ajoute l'identité de destination de la matière hyaline et de la fibrine. La matière hyaline est la substance qui, en se coagulant sur les éléments bactériens, provoque leur agglomération et le développement de la moisissure. Il a été démontré ailleurs, à propos de la coagulation du fibrinogène, que la destinée de la fibrine est la formation des éléments végétatifs de la moisissure organique.

La fibrine se forme par fixation, sur le fibrinogène, de la portion acide des lécithines hydrolysées. Toutes les globulines ont, comme le fibrinogène, une puissante affinité pour cette portion acide des lécithines; la matière hyaline ou sensibilisatrice, qui est une globuline, possède donc également cette affinité.

On peut rendre apparente cette affinité de la substance hyaline pour la portion acide des lécithines et les acides gras, comme il a déjà été fait pour le fibrinogène, en introduisant dans les liquides, en face d'elle, des substances qui ont une affinité moindre, égale ou supérieure à la sienne pour ces corps et se substituent à elle pour les fixer. Dans ce cas, l'hémolyse est gênée, fortement retardée ou complètement empêchée. Comme pour la coagulation du fibrinogène, l'addition d'une petite quantité de soude caustique, dans le mélange d'hématies et de complément, empêche totalement l'hémolyse, parce que la soude fixe les acides libérés par hydrolyse; l'hémolyse n'a pas lieu tant qu'il reste de la soude non saturée par ces acides ; elle commence à s'opérer seulement quand la saturation a eu lieu; une solution de sérum globuline, ajoutée au mélange, exerce le même effet pour la même raison.

Réactions qui ont lieu entre l'hématie sensibilisée et les éléments du complément mis en contact avec elle.

Ces réactions deviennent très apparentes maintenant que sont connus les éléments constituants du complément et les propriétés de la substance sensibilisante.

L'hématie est sensibilisée parce qu'il se dépose, à sa surface, une faible couche de matière hyaline possédant une grande affinité pour la portion acide des lécithines du sérum; en raison de cette affinité, elle fixe, au fur et à mesure de sa libération, le produit acide de l'hydrolyse des lécithines opérée par les zymospores (mittelstück, sérozyme). Or, les produits acides de cette hydrolyse (acide glycérophosphorique et acides gras) possèdent un pouvoir hémolytique puissant.

La preuve de leur fixation sur l'hématie réside dans la suppression de l'hémolyse quand on ajoute aux éléments en présence un corps, alcali ou globuline, qui accapare la portion acide libérée et empêche ainsi sa fixation sur l'hématie.

Je rappelle que j'avais déjà pu établir, en 1919 [1], par des moyens bien différents, que la sensibilisation des hématies consiste dans la fixation d'un corps qui leur confère une puissante affinité pour les acides gras et que leur hémolyse résulte de l'action de ces derniers.

Quand la réaction est réalisée en mettant en contact les hématies sensibilisées, d'abord avec le mittelstück dissout dans l'eau salée, puis après avec l'endstück, l'action hémolytique s'opère de la façon suivante : les hématies sensibilisées agissent sur la solution de mittelstück comme le ferait un autre précipité, en entraînant avec elles l'élément actif, les zymospores (sérozyme), dans la centrifugation que l'on fait subir à l'émulsion pour les en retirer. En reportant les hématies dans l'endstück, on y introduit les zymospores avec elles. L'endstück récupère donc l'élément qui lui manquait, les zymospores ou sérozyme, ou qu'il possédait en quantité insuffisante pour pouvoir fonctionner comme complément, c'est-à-dire pour que l'hydrolyse des lécithines puisse s'y effectuer.

Etude microscopique et mécanisme de la destruction de l'organisation de l'hématie dans la réaction d'hémolyse.

Un dernier point à déterminer est le mécanisme de la destruction de l'hématie; pour l'étudier, je me suis adressé aux hématies de la tortue; j'ai injecté trois fois de suite à un lapin, à deux jours d'intervalle, 1 à 2 centimètres cubes d'hématies de tortue. Douze jours après la dernière injection, le sérum de ce lapin, additionné d'hématies de tortue, les hémolysait. Pour l'examen microscopique du phénomène d'hémolyse, il faut colorer les éléments du sang par le dahlia. On peut faire d'abord cette coloration en tube à essai, centrifuger les hématies et les ajouter ensuite au sérum préparé. On peut également ajouter simplement un peu de solution de dahlia au mélange. Mais il vaut mieux faire la coloration des hématies avant le mélange, car on a la certitude, dans ce cas, que, seuls, les leucocytes de la tortue sont colorés, ce qui évite de les confondre avec les masses germinatives du sérum de lapin.

Dans ces conditions, le noyau des hématies étant coloré en bleu foncé

1. Acad. des Sc., page 1283, t. 168.

et la trame mycélienne de la zone périphérique en bleu très pâle, voici ce qu'on observe : l'attaque des hématies n'est pas immédiate, mais, assez rapidement, on voit un trou, une fenêtre, apparaître dans leur zone périphérique hyaline, puis une ou plusieurs autres après; toutes s'élargissent tandis que toute la masse périphérique devient de plus en plus translucide; on voit qu'elle se dissout; elle cesse bientôt d'être visible et le noyau de l'hématie, libéré, devient flottant dans le liquide et reste vivement coloré; cependant la teinte bleue de certains noyaux pâlit.

Si l'on a eu soin de choisir un champ dans lequel existent plusieurs leucocytes de tortue (qui sont très gros), on voit le noyau de l'hématie venir se mettre en contact avec l'un d'eux, puis y pénétrer peu à peu et s'y fondre en entier malgré sa forte taille par rapport à celle du leucocyte (diamètre égal à un demi ou deux tiers de celui du leucocyte). En parcourant la préparation on voit, dans un grand nombre de leucocytes, la même opération s'effectuer [1].

Cette observation montre que le hyaloplasma des hématies est dissout par le sérum de lapin préparé, mais que leurs noyaux basophiles ne sont pas atteints et viennent constituer de grosses masses basophiles, *c'est-à-dire des masses germinatives en se fusionnant avec les leucocytes.*

La désorganisation de l'hématie par un sérum préparé *ne correspond donc pas à une destruction, mais, au contraire, à une évolution en vue de la multiplication de la moisissure qui la constitue.*

Ce phénomène est la confirmation de celui que nous avons déjà observé en étudiant l'action d'une antitoxine sur une toxine. L'antitoxine diphtérique ajoutée à la toxine n'exerce aucune action destructive sur elle; au contraire, on constate que, dans ce mélange, il se développe une culture de l'agent diphtérique, fait qui, d'autre part, se produit aussi dans la toxine seule.

L'étude de l'évolution des hématies au cours de l'hémolyse spécifique nous conduit à des constatations analogues.

Pour étudier l'action des sérums hémolytiques spécifiques j'avais pré-

1. Ce phénomène est celui qui a fait désigner certains leucocytes du nom de macrophages ; ces leucocytes englobent les éléments de cellules voisines en voie de désorganisation ; ils sont souvent très gros parce que leur volume s'accroît par apport d'éléments nouveaux ; ils ne sont pas des macrophages ; ils sont des leucocytes, simplement ; appartenant à la moisissure organique spécifique, ils agglomèrent tout élément libre de celle-ci ; *ils ne digèrent pas ces éléments ;* ceux-ci s'incorporent simplement pour compléter la constitution de la masse germinative qui, suffisamment pourvue de protoplasme basophile entrera en germination.

paré un lapin par plusieurs injections successives de globules sanguins de cobaye. Le sérum du lapin préparé fut mélangé de neuf fois son volume d'eau distillée, puis précipité par l'acide carbonique pour étudier respectivement les propriétés hémolytiques du précipité et du liquide restant [1]. Le précipité fut redissout dans une quantité d'eau salée (à 7,5 pour 1000) égale au volume du sérum hémolysant originel ; puis, à 0 cc.2 de globules de cobaye furent ajoutés 1centimètre cube d'eau salée, 0 cc.2 de sérum de lapin normal et 0 cc. 2 de la solution du précipité du sérum de lapin hémolytique (sensibilisatrice). Le tube fut porté à l'étuve à 38° pendant une heure. Au bout de ce temps, il ne fut constaté qu'une hémolyse partielle. Mais, examinant le liquide au microscope, je constatai avec le plus grand étonnement que tous les globules sanguins avaient émis des filaments mycéliens, quelques-uns déjà ramifiés, d'autres terminés par une spore.

Les globules sanguins étaient entrés en végétation très rapide. Ils étaient presque tous devenus des masses germinatives qui entraient en végétation. La forme des filaments mycéliens émis par les globules, leurs ramifications, les dilatations qu'ils portaient sur leur trajet, les spores terminales portées par certains d'entre eux ne laissaient aucun doute sur la nature du phénomène et sur le rôle de masse germinative joué par les globules. La planche 121 (Fig. 1 à 4) montre la photographie des diverses régions d'une préparation. Dans les figures 1 et 2 on remarque qu'il s'est constitué, à la périphérie des globules ou dans leur intérieur, une assez grosse masse basophile et que c'est celle-ci qui émet le filament germinatif ; certaines de ces masses sont devenues libres avec leur filament germinatif, mais elles conservent la trace de leur origine par des lambeaux de la trame globulaire qui y restent adhérents.

Le globule sanguin se détruit donc parce qu'il subit la même évolution que les éléments bactériens dans une culture ; ses éléments se disloquent puis se fusionnent pour former une masse germinative ; dans le cas actuel, celle-ci est parvenue jusqu'au stade de germination.

Cette végétation des globules sanguins n'a rien d'étonnant puisqu'ils sont des éléments de moisissures contenant des spores, des éléments basophiles et acidophiles capables d'évoluer pour reproduire la moisissure originale. De cette évolution des globules sanguins, nous pouvons tirer les conclusions suivantes :

1. Le précipité contient, au moins en bonne partie, la sensibilisatrice.

1° Les globules sanguins d'une espèce animale injectés à une autre espèce sont capables, même s'ils sont exempts de globules blancs ou d'autres éléments, de végéter eux-mêmes dans l'organisme inoculé et d'y produire la mycose de la moisissure organique antigène.

2° Un épanchement sanguin totalement dépourvu de germes étrangers et même dépourvu de globules blancs est capable de devenir purulent par le seul pouvoir de végétation des globules rouges.

Ces faits nous serviront de base dans l'explication des phénomènes d'hémolyse ou de cytolyse spécifique. Les globules sanguins, injectés à un animal, développent chez lui la mycose de la moisissure organique spécifique de l'animal antigène. Le sérum de l'animal préparé devient donc agglutinant (comme dans le cas des antigènes bactériens) pour les éléments de la moisissure injectée, les globules sanguins. Il se développe en outre, dans le sang et les humeurs de l'animal préparé, les autres éléments qui se développent dans le cas d'inoculation des germes pathogènes; le sang contiendra, notamment, les diverses espèces de spores ou zymospores acidophiles et basophiles ainsi que la matière hyaline ou agglutinine de la moisissure injectée.

Qu'il s'agisse d'un sérum préparé antihématies, ou d'un sérum appelé antibactérien, nous obtenons donc le même résultat; le sérum n'exerce pas d'action destructive; il n'exerce qu'une action évolutive sur l'antigène.

Conclusions

Je résume cette étude par les conclusions qui suivent en séparant le phénomène de sensibilisation du phénomène d'hémolyse proprement dit :

Sensibilisation.

1° Les hématies des animaux sont des éléments organisés de leur moisissure organique spécifique.

2° Des hématies, introduites dans le sang d'un autre animal, y perdent leur organisation pour se transformer en culture bactérienne de la moisissure organique antigène. Cette culture contient, outre les éléments figurés habituels, les éléments constituant la substance hyaline.

3° La substance hyaline, contenue dans le sérum de l'animal préparé, est la substance qui provoque l'agglutination (agglutinine) des éléments pour la formation des masses germinatives; les hématies antigènes fraîches fixent cette matière hyaline en raison de leur lien spécifique avec les

éléments de la culture; elle est donc la sensibilisatrice en même temps que l'agglutinine.

4° La matière hyaline, fibrine des cultures des moisissures hétérogènes (sensibilisatrice, ambocepteur, agglutinine), possède, comme la fibrine du sang des animaux, une vive affinité pour la portion acide des lécithines et pour les acides gras; elle doit sa propriété sensibilisante à cette affinité.

5° L'action agglutinante et sensibilisante de la matière hyaline est spécifique, parce que celle-ci est développée par une moisissure et que les réactions évolutives des éléments des moisissures n'ont lieu qu'entre ceux qui appartiennent à une même espèce; les éléments formés par la moisissure organique spécifique d'un animal ne peuvent réagir qu'avec ceux qui sont issus de cette même moisissure.

6° La sensibilisatrice est la substance qui fixe et attire, sur la surface de l'hématie, les corps acides hémolytiques qui désorganisent l'hématie; cette action désorganisante ne correspond pas à une action nuisible à la moisissure qui constitue l'hématie, mais au contraire à une action évolutive favorisante; c'est donc l'organisation seule de l'hématie qui est détruite.

Hemolyse spécifique.

1° L'hémolyse est spécifique parce que la sensibilisation est spécifique pour la raison indiquée ci-dessus (5°).

2° Les hématies sensibilisantes, placées dans le sérum sensibilisé, fixent de la matière hyaline comme les autres éléments de leur moisissure.

3° De cette fixation de matière hyaline, collante et adhésive, résulte l'agglutination des hématies et leur sensibilisation.

4° L'hémolyse résulte de la fixation, sur des hématies sensibilisées, des produits acides de l'hémolyse des lécithines.

5° Ces produits se fixent sur les hématies sensibilisées parce que la matière hyaline sensibilisante a une vive affinité pour eux.

Signification des notions précédentes relativement au mécanisme de l'immunité.

L'analyse du mécanisme de la sensibilisation et de l'hémolyse spécifique nous amène à des conclusions importantes relativement à la connaissance de l'immunité.

Les sensibilisatrices sont considérées comme des anticorps immunisants, formés par l'organisme animal et par une réaction de défense.

Or il résulte, de l'étude qui précède, que la sensibilisatrice hémolytique est la matière hyaline *formée par les éléments de la culture de la moisissure sensibilisante* et non par l'organisme de l'animal préparé.

La sensibilisatrice n'est donc pas un anticorps immunisant et sa formation n'a rien de commun avec une réaction de défense de l'organisme.

D'ailleurs, analysons le phénomène au point de vue de cette réaction de défense. Nous voyons :

1° Que des hématies, introduites une première fois dans le sang d'un animal, n'y persistent pas sous leur forme et qu'elles se désorganisent facilement pour donner naissance à une culture bactérienne. Il n'est donc aucun besoin de la formation d'un corps protecteur particulier pour les désorganiser dans le sang puisqu'elles s'y désorganisent spontanément.

2° Que l'anticorps présumé, la sensibilisatrice, n'apparaît bien nettement dans le sang qu'au moment du passage de la culture bactérienne à la période mycélienne, au bout de dix à douze jours, et que cette apparition *coïncide avec le passage de la culture à l'état mycélien* et non avec un besoin de destruction des hématies, celle-ci étant opérée depuis longtemps.

3° *Que, malgré la présence de cet anticorps immunisant présumé, la moisissure injectée persiste dans l'organisme préparé d'où on peut l'extraire au bout d'un mois ou deux, preuve qu'elle n'est nullement détruite ou atteinte par cet anticorps.*

4° Que la réaction qui, dans le sang, succède à l'injection d'un antigène, n'a nullement pour effet une protection contre sa pénétration éventuelle ultérieure, puisque celle-ci peut provoquer au contraire le choc anaphylactique.

5° Que cet anticorps exerce bien une action modificatrice sur l'antigène, mais que ce n'est nullement une réaction de destruction ou d'arrêt de son développement ; c'est au contraire une réaction évolutive favorisant ce développement.

D'autres faits aussi probants montrent que la sensibilisatrice n'a nullement pour effet de provoquer la lyse et la destruction de l'antigène sensibilisé. La sensibilisatrice est le même corps que l'agglutinine; c'est la matière hyaline de la moisissure. Dans la fièvre typhoïde, l'apparition du pouvoir agglutinant est précoce, puisque c'est lui qui sert à établir un diagnostic relativement sûr en raison du lien de spécificité qui existe en-

tre les éléments bactériens typhiques et la matière hyaline agglutinante qu'ils forment eux-mêmes. Pourquoi les bacilles continuent-ils à se développer et à pulluler dans l'organisme dans ce cas, puisque l'anticorps est formé ? Pourquoi l'état du malade ne subit-il pas, au moins, une amélioration dès le moment où l'on constate la présence de la matière hyaline agglutinante qui est en même temps une sensibilisatrice ?

Il ne fait pas le moindre doute qu'il ne se forme, dans ce cas, aucun anticorps immunisant.

On peut donc conclure :

1° Que les sensibilisatrices, lysines, sont des corps *formés par l'antigène lui-même pour assurer son développement et sa multiplication.*

2° Que ces corps n'ont rien à voir avec un procédé de défense de l'organisme.

3° Que l'antigène ne disparaît, à l'état bactérien, que pour changer de forme et passer à l'état mycélien stable.

4° Que le fait du passage et de la longue persistance de l'antigène à l'état mycélien dans l'organisme démontre qu'aucune réaction de défense n'intervient pour le détruire.

Mécanisme de l'hémolyse naturelle par les sérums ou par des sucs d'organes.

Dans le sang normal, les hématies ne s'hémolysent pas, malgré l'existence du phénomène physiologique constant d'hydrolyse des lécithines parce que, détachée, la portion acide de celle-ci est fixée par un corps qui a une vive affinité pour elle; le fibrinogène.

Les hématies ne s'hémolisent pas non plus dans leur propre sérum parce que les globulines ont une grande affinité pour la portion acide des lécithines. Cependant, avec le temps, les hématies finissent par s'hémolyser dans leur propre sérum dont la capacité de fixation des globulines diminue tandis que le phénomène d'hydrolyse des lécithines se continue jusqu'à l'épuisement de celles-ci; à un moment donné, la capacité de fixation des hématies arrive à égaler celle des globulines et l'hémolyse en résulte.

L'hémolyse naturelle des hématies hétérogènes ou autogènes par un sérum est réalisée, comme l'hémolyse d'une hématie sensibilisée, par l'alexine ou complément, c'est-à-dire par la portion acide de la molécule des lécithines hydrolysées par les zymospores du sérum; les hémolysines

naturelles des extraits d'organes sont constituées par le même corps.

Si l'on cherche à dissocier la propriété complémentaire de la propriété hémolytique naturelle, on voit qu'il est impossible d'y parvenir et l'on constate que l'identité entre ces deux propriétés est si parfaite qu'elles se confondent; en effet :

1° Le chauffage altère progressivement, dans la même mesure, ces deux propriétés; elles disparaissent ensemble[1].

2° L'addition de globuline au sérum altère simultanément, et dans la même mesure, les deux propriétés; l'addition d'une petite quantité de soude caustique a un effet identique.

3° La dialyse altère simultanément les deux propriétés; le pouvoir hémolytique naturel est supprimé comme le pouvoir complémentaire par la séparation des globulines et de la sérumalbumine; il réapparaît par la réunion des deux parties.

Les sucs obtenus par broyage des organes ou tissus avec de l'eau salée présentent souvent un pouvoir hémolytique; celui-ci est de même nature que celui des sérums et est soumis aux mêmes influences. Ces sucs de tissus (cytozyme) favorisent la coagulation du sang ou du plasma par la lécithine qu'ils contiennent (Bordet). Ils renferment en outre des zymospores du tissu broyé qui peuvent hydrolyser la lécithine.

Le pouvoir hémolytique d'un tel suc ne diffère donc en rien de celui d'un sérum; il ne contient pas d'hémolysine; ce sont les éléments normaux de l'hydrolyse des lécithines qui agissent ici, et ils agissent avec d'autant plus de facilité que le suc contient très peu des corps (globulines) capables de fixer les corps acides hémolysants.

De ces faits il résulte :

1° Que les hématies peuvent s'hémolyser même dans leur propre sérum.

2° Que si les hématies ne s'hémolysent pas normalement dans le sang, c'est parce que le liquide qui les entoure contient des substances plus avides qu'elles des corps hémolysants : le fibrinogène et les globulines.

3° Que si l'on enlève du plasma le corps le plus énergiquement fixa-

1. Sauf dans un seul cas, celui du sérum du chien dans lequel se produit un phénomène dont je n'ai pas vu l'explication : Dans ce sérum, la propriété complémentaire disparaît par un chauffage de 30 minutes à 58° ; au contraire, la valeur du pouvoir hémolytique naturel s'accroît avec la température et devient maxima vers 80 ou 90°. Ce pouvoir hémolytique existe pour les propres hématies du chien.

teur, le fibrinogène, le liquide restant (sérum) peut acquérir un pouvoir hémolytique pour les hématies hétérogènes *que le plasma ne possède pas.*

4° Que le corps qui produit l'hémolyse naturelle des hématies hétérogènes, dans un sérum, est le même que celui qui provoque la coagulation du fibrinogène : la portion acide de la mollécule des lécithines hydrolysées.

5° Que le pouvoir hémolytique d'un sérum pour des hématies hétérogènes, ou même pour des hématies de même espèce provient de ce fait que leur transport dans ce sérum les place dans des conditions de fixation des corps acides différentes de celles auxquelles elles sont adaptées. En effet, dans ce nouveau milieu, il y a changement dans la proportion de corps acide formée et dans le rapport entre le pouvoir de fixation des hématies et celui des autres corps fixateurs de leur propre sérum.

6° Les propriétés hémolytiques des sérums pour des hématies hétérogènes ne sont pas dues à des hémolysines ou corps immunisants naturels. Ces hémolysines n'existent pas. Il n'existe qu'une propriété hémolysante, coïncidant avec un changement des conditions du milieu normal de l'hématie.

Ces propriétés hémolytiques des sérums proviennent principalement de l'absence du fibrinogène dans ces liquides. *En effet, la restitution du fibrinogène enlevé les supprime.* Elles n'existent pas dans le plasma ou le sang normal.

V. Etude du mécanisme du phénomène d'agglutination.

L'injection d'une substance antigène dans le sang d'un animal y développe le pouvoir d'agglutiner les éléments constituant cette substance; on a déduit de ce pouvoir agglutinant la formation, dans le sang, d'une substance agglutinante spécifique appelée *agglutinine*.

Il vient d'être démontré plus haut que cette agglutinine se confond avec le corps appelé sensibilisatrice, et que les deux fonctions, agglutinante et sensibilisante, sont exercées par une seule et même substance, une matière hyaline, visqueuse, adhésive, analogue à la fibrine et qui, comme elle, provient d'une globuline; cette substance est formée par l'antigène lui-même et résulte de l'activité chimique de ses zymospores, de même que la matière hyaline visqueuse de la moisissure organique d'un animal, la fibrine, est formée par l'activité chimique des zymospores du sang.

Le phénomène d'agglutination et la formation de la substance qui le détermine existent dans les cultures in vitro. On voit que les éléments bactériens s'agglomèrent en gros amas dans les cultures, dans celles du bacille typhique, par exemple, quand elles sont âgées de plusieurs jours. Ces amas se forment parce que la culture développe de la substance hyaline qui se dépose sur les éléments bactériens et détermine leur accolement quand ils se touchent.

La formation et la coagulation de la matière hyaline, puis l'agglomération ou agglutination des éléments bactériens sur lesquels elle se dépose est un phénomène important, une phase du développement des éléments bactériens des moisissures.

La matière hyaline, qui est l'agglutinine et en même temps la sensibilisatrice ou lysine, est formée par l'antigène lui-même et *non par l'organisme animal;* elle n'a rien de commun avec un phénomène de défense de l'organisme.

L'agglutination, par la matière hyaline formée dans une culture, est un des premiers phénomènes que j'eus l'occasion d'observer au début des recherches qui font l'objet de cet ouvrage.

J'ai pu voir, en effet, s'accomplir sous mes yeux le phénomène de l'agglutination par la matière hyaline et la formation des masses germinatives.

Ayant observé des éléments bacillaires nombreux dans le suc obtenu

par raclage du tissu d'un cancer du sein, j'en fis une culture. Au bout de vingt-quatre heures, le bacille observé la veille pullulait dans celle-ci. Ayant introduit une goutte de cette culture entre lame et lamelle avec un peu de solution de dahlia, je vis qu'elle renfermait de grosses masses basophiles constituées, chacune, par l'agglomération de masses secondaires sphériques de 15 à 20 μ de diamètre. Autour de ces masses était déposée une couche épaisse (20 à 30 μ) de matière hyaline *visqueuse*, non basophile et à peine teintée en bleu violacé très pâle; je dis que cette substance était visqueuse parce que cette propriété se manifesta avec une netteté remarquable.

Dans le champ visuel, je voyais de nombreux bacilles qui se déplaçaient, non par des mouvements du liquide et non grâce à une mobilité propre; ils étaient entraînés, d'une extrémité à une autre du champ, par une zymospore que je voyais accolée à l'une de leurs extrémités (quelquefois par deux, une à chaque extrémité), et dont je distinguais nettement les déplacements saccadés dus à son mouvement brownien.

Dans son déplacement, chaque bacille, mu par cette zymospore, effectuait en même temps des mouvements d'oscillation latéraux analogues à ceux d'un bateau dont le rameur ferait agir alternativement les deux rames.

De temps à autre, un bacille ainsi entraîné venait heurter la matière hyaline par son extrémité qui y restait accolée ; il ne s'en dégageait pas, malgré les oscillations latérales assez vives que continuait à lui imprimer la zymospore motrice à l'autre extrémité. Après avoir vu le même fait se reproduire plusieurs fois, je ne pouvais plus douter que cette matière hyaline était visqueuse et très adhésive. Continuant l'observation du même champ visuel, je vis qu'au bout de trois heures les bacilles fixés à la périphérie de la substance hyaline y avaient pénétré et étaient venus au contact de la masse basophile, l'un d'eux ayant même pénétré en partie dans celle-ci dont il émergeait encore de moitié de sa longueur.

Examinant ensuite d'autres champs, je vis des masses de matière hyaline de toutes grosseurs contenant des bacilles, soit encore non fusionnés, soit en voie de fusion; enfin, certaines masses uniformes et totalement basophiles émettaient de très longs filaments mycéliens vivement basophiles à l'extrémité desquels des bacilles, identiques à ceux qui se déplaçaient dans la préparation, étaient en train de se détacher.

La préparation montrait donc toute l'évolution des éléments bactériens, la coagulation de la matière hyaline, son dépôt sur les éléments et

son rôle agglutinant. Elle montrait, en outre, que l'agglutination ou agglomération était favorisée ou même provoquée, dans la culture, par le mouvement imprimé aux éléments par les zymospores qui s'y attachent : elles impriment ce mouvement même aux débris mycéliens informes auxquels elles se fixent.

La constatation de l'existence de la matière visqueuse ou agglutinante dans les cultures bactériennes est assez facile. On dépose entre lame et lamelle, avec un peu de solution de bleu de méthylène ou de dahlia, une goutte d'une culture bactérienne âgée de quelques jours. La préparation contient presque toujours d'assez gros amas bactériens, les uns immobiles, d'autres qui sont entraînés par les courants du liquide. Dans chaque amas on remarque que beaucoup d'éléments bactériens n'ont aucun point de contact avec les autres et qu'ils sont cependant intimement unis à la masse. Cette disposition a été représentée par un dessin (Fig. 4, pl. 122) dans lequel on voit plusieurs masses formées d'éléments inclus dans une substance gélatineuse invisible mais solidement maintenus par elle. Certains éléments, tels que le bacille A qui touchent la masse seulement par une extrémité, sont animés d'un mouvement d'oscillation par les déplacements du liquide, mais restent adhérents à la masse. D'autres fois, c'est tout un groupe d'éléments (E), qui est animé de balancement et reste fixé à sa masse (D). On peut voir encore trois spores (H) réunies par un même filament fibrineux à la masse principale (B) osciller vivement, la plus éloignée décrivant un arc de cercle dont le centre est le point d'attache du filament fibrineux.

J'ai tenté de photographier ces amas agglutinés; deux sont représentés dans les photographies des figures 1 et 2, planche 122. La matière hyaline agglutinante a été assez nettement colorée pour être visible dans la figure 1 où elle forme des ombres très apparentes; il s'agit là, comme dans la figure 2, de masses se déplaçant en totalité dans le liquide et dont les éléments sont solidement accolés ensemble par la matière hyaline; des chocs sur la lamelle déplacent la masse, mais ne changent rien aux rapports qui existent entre les éléments; ceux qui sont éloignés de la masse, tels que les spores A (Fig. 1 et 2), gardent rigoureusement leur position quel que soit le mouvement de la masse.

Dans certaines cultures, la matière hyaline est très peu visible; cependant, avec une forte coloration on la distingue autour des amas et souvent dans des groupes de deux ou trois éléments seulement (Fig. 3, pl. 122).

Ainsi, l'observation directe des cultures bactériennes in vitro montre que la matière hyaline agglutinante est formée par l'agent bactérien (ou plus généralement par l'antigène[1]) lui-même. Cette matière hyaline ne se forme qu'en quantité très réduite dans les cultures in vitro en bouillon peu riche en matières albuminoïdes; dans ces cultures, il ne s'en dépose qu'une couche extrêmement mince et presque invisible sur les éléments bactériens; c'est pour cette raison que ces cultures forment difficilement des masses germinatives et n'en font que de faible taille. La formation de matière hyaline est beaucoup plus apparente dans les cultures sur gélatine et sur gélose. La richesse en matériaux albumineux est la condition de l'abondance de sa formation.

Les faits observés impliquent les conclusions suivantes :

1° L'agglutinine d'un antigène est la matière hyaline visqueuse qu'il forme lui-même dans le sang.

2° Cette matière hyaline ou agglutinine est aussi bien formée par l'antigène dans sa culture in vitro, pourvu qu'on lui fournisse les matériaux albumineux nécessaires.

3° La matière hyaline est une substance nécessaire, formée en vue du développement de la moisissure.

4° Le phénomène d'agglutination existe aussi bien dans les cultures in vitro que dans l'organisme animal; il représente une phase essentielle du développement ou évolution des éléments bactériens des moisissures.

1. Tout antigène est un corps émanant d'un animal ou d'un végétal, c'est-à-dire d'une moisissure organisée ; tout antigène passe à l'état bactérien dans l'organisme animal auquel on l'injecte.

VI. Mécanisme du phénomène de précipitation.

Une substance albumineuse étant injectée à un animal plusieurs jours de suite, son sérum acquiert, au bout de dix à quinze jours, la propriété de déterminer un précipité ou une floculation dans la solution de la substance antigène quand on l'ajoute en petite quantité à celle-ci. On dit que le sérum a acquis la propriété précipitante et que celle-ci résulte de la formation, dans le sang de l'animal préparé, d'un anticorps immunisant appelé précipitine.

Le mécanisme de ce phénomène est déterminé par les faits suivants :

1° L'antigène injecté est toujours une formation de la moisissure organique spécifique d'un animal ou d'un végétal. Il contient toujours des éléments figurés capables de reproduire celle-ci sous ses différentes formes, mycélienne ou bactérienne.

2° La moisissure organique constituant l'antigène développe sa culture bactérienne dans l'organisme auquel on l'injecte.

3° Cette culture passe à l'état mycélien stable au bout de douze à quinze jours, établissant ainsi une mycose permanente dans l'organisme injecté.

4° Le sérum préparé possédant la propriété précipitante contient des spores, zymospores et la matière hyaline (ainsi que ses éléments formateurs) de la moisissure antigène.

5° La matière organique, issue récemment de l'animal, s'altère lentement, parce que ses éléments figurés évoluent et reconstituent une culture bactérienne du type ancestral de la moisissure; quand on ajoute les éléments de cette culture constituée à la matière organique dès sa sortie de l'organisme elle s'altère plus rapidement.

6° Ajouter, à la solution d'un antigène, du sérum du sang d'un animal auquel on l'a injecté, revient à ajouter à cet antigène les éléments de la culture bactérienne de sa moisissure organique ancestrale.

Du sérum de cheval, recueilli aseptiquement et abandonné dans un tube à essai, précipite et flocule naturellement au bout d'un certain temps. Si on y ajoute, dès sa sortie des vaisseaux, une goutte de sérum de cheval vieux de plusieurs jours et trouble, il flocule plus vite. Il floculera également plus vite si on y ajoute du sérum d'un animal sensibilisé par le sérum de cheval.

Si l'on examine le précipité et les flocons qui apparaissent dans un sé-

rum auquel on a ajouté une goutte de sérum précipitant, on voit qu'ils sont formés, soit d'amas de spores ou de très petites masses germinatives émettant un filament mycélien sinueux portant des zymospores, soit d'éléments bacillaires agglomérés, soit de colonies mycéliennes dont certains filaments sont en voie de segmentation en éléments bactériens.

Les figures 5 et 6 de la planche 122 montrent deux types des amas qui constituent les granulations du précipité et les flocons dans du sérum de cheval additionné d'une quantité minime (une goutte pour 2 centimètres cubes) de sérum précipitant. Les éléments de forme caractéristique de la figure 5 se retrouvent dans le sérum de cheval qu'on laisse floculer naturellement ; ils sont facilement reconnaissables, étant, soit des chaînes de coccobacilles, soit des chaînes de diplocoques, quand chaque coccobacille s'est segmenté en deux granulations sphériques.

La précipitation ou floculation de l'antigène consiste donc dans la formation d'éléments bactériens et mycéliens de la moisissure organique qui le constitue.

La cause de cette floculation est l'apport des deux éléments que contient le sérum précipitant : la matière hyaline de l'antigène et les éléments figurés de la culture de l'antigène, zymospores, spores et même souvent des masses germinatives de diverses tailles. La matière hyaline, substance agglutinante (agglutinine), détermine l'agglomération des éléments figurés contenus dans la solution de l'antigène, c'est-à-dire la formation des masses germinatives qui forment des colonies mycéliennes par leur développement. Les spores de la solution germent également et émettent un filament mycélien qui forme des zymospores ou des spores.

C'est par ce mécanisme qu'un sérum précipitant agit sur une culture bactérienne filtrée. Le filtrat contient des éléments figurés reproducteurs, les zymospores de la culture. L'addition de sérum précipitant, qui est en même temps agglutinant par la matière hyaline qu'il contient, détermine l'agglutination des zymospores en masses germinatives qui se développent. *Le filtrat de la culture, ou toxine, se trouble, c'est-à-dire précipite et floculе spontanément aussi, mais beaucoup plus lentement ;* le mécanisme du développement est le même, mais ici la matière hyaline est élaborée dans le filtrat ou toxine par les zymospores.

On sait que l'injection de lait de vache à un animal confère à son sérum la propriété de coaguler la caséine de vache. L'injection de lait de vache (contenant des spores et zymospores) provoque le développement

d'une culture bactérienne puis de la mycose permanente de la moisissure organique de la vache. Le sérum précipitant contient de la matière hyaline et des éléments figurés qui, ajoutés à du lait de vache, y déterminent une végétation active des éléments figurés de la moisissure organique de la vache et la production de corps acides qui se fixent sur la caséine et la coagulent. Les cultures bactériennes de nombreuses espèces de moisissures coagulent le lait par le même procédé.

On sait que certains expérimentateurs ont pu obtenir des précipitines par injection aux animaux de substances extraites des végétaux (Phytoprécipitines).

Ce fait n'est pas exceptionnel, puisque les espèces bactériennes les plus répandues sont une forme végétative de la moisissure organique des végétaux. En effet, les bacilles diphtérique, typhique et paratyphiques, par exemple, sont respectivement les formes bactériennes des moisissures organiques de l'orge, du maïs, du blé et du seigle.

Les végétaux produisent donc aussi bien des agglutinines, puisque celles-ci sont les mêmes corps qui constituent les précipitines.

VII. Mécanisme du phénomène de fixation du complément.

L'explication du mécanisme de ce phénomène est rendue simple par la connaissance des faits exposés antérieurement. Le corps actif du complément, ou alexine, est la fraction acide de la molécule des lécithines, libérée dans l'hydrolyse de celles-ci par les zymospores du sang ou du sérum (sérozyme). Il a été démontré que les corps acides libérés se fixent, dans le sang ou le plasma, sur le fibrinogène; dans le sérum ils se fixent au fur et à mesure sur les globulines.

Si l'on introduit dans le sérum une matière aussi avide de ces corps que les globulines, elle en fixera une partie; si elle en est beaucoup plus avide qu'elles, la matière en fixera la presque totalité.

La fixation du complément est donc la fixation des corps acides actifs qui résultent de l'hydrolyse des lécithines.

Si l'on introduit dans le complément une très petite quantité de soude, celle-ci fixera les corps acides et empêchera leur transport sur les globulines, comme elle l'empêche même sur une substance très avide, le fibrinogène; la soude caustique fixe donc le complément.

Si l'on introduit dans le complément des hématies sensibilisées, la matière hyaline qu'elles ont entraînée, plus avide de corps acides que les globulines, fixera ceux-ci, c'est-à-dire le complément à leur place et il y aura hémolyse totale. Mais si l'on augmente la proportion de globuline fixatrice dans le complément en y ajoutant la globuline retirée d'une autre portion de sérum, la matière hyaline sera mise en infériorité et ne fixera plus une quantité d'acide suffisante pour que l'hémolyse se produise ou, encore, l'hémolyse sera faible et retardée.

Si, au lieu d'hématies sensibilisées, on introduit dans le complément un autre antigène sensibilisé, il fixera de la même façon les corps acides du complément. Deux heures ou plus après, ce mélange aura perdu une quantité notable de corps acides fixés sur l'antigène sensibilisé et une portion correspondante de lécithines hydrolysées. Si, à ce moment, on ajoute encore au mélange de complément et d'antigène sensibilisé des hématies sensibilisées, il se trouve dans les conditions suivantes :

1° L'intensité du phénomène d'hydrolyse et de la formation de corps acides a diminué.

2° L'antigène sensibilisé a fixé des corps acides et est encore apte à en fixer à nouveau.

3° Les hématies sensibilisées nouvellement introduites sont aptes à fixer également ces corps.

4° Les globulines du complément ont conservé leur aptitude de fixation.

Le résultat de la réaction dépend donc, en premier lieu, de la quantité de matière hyaline fixée sur l'antigène sensibilisé, de la quantité des corps acides que cette matière a fixée et de la capacité de fixation qui lui reste. S'il n'y a pas d'hémolyse des hématies sensibilisées, il devient certain qu'on avait introduit une portion notable de la matière hyaline de l'antigène dans le complément, c'est-à-dire que l'antigène était réellement sensibilisé.

Mais si l'hémolyse se produit à un faible degré, ou même si elle est totale, il est bien difficile d'affirmer avec certitude que le résultat est dû à l'absence de sensibilisation de l'antigène, car, dans ce cas, la réaction dépend de la valeur respective des quatre facteurs énumérés plus haut.

Si, par exemple, l'antigène est faiblement sensibilisé et si les hématies sont, par contre, hypersensibilisées, on pourra obtenir une hémolyse totale et conclure faussement que l'antigène n'était pas sensibilisé.

On voit, d'autre part, l'influence considérable exercée par la quantité respective de chacun des quatre corps fixateurs dans la réaction; son sens peut être renversé suivant l'importance respective des facteurs 1, 3 et 4.

VIII. Nature et mécanisme de l'anaphylaxie.

De la connaissance de la nature des tissus animaux et végétaux résulte la connaissance de la nature de l'anaphylaxie. Toutes les substances anaphylactisantes proviennent d'organismes animaux ou végétaux et sont constituées par la moisissure organique de ceux-ci *dont ils contiennent les éléments reproducteurs vivants.* Si, chauffées à 100° ou au-dessus, elles perdent ce pouvoir anaphylactisant, c'est parce que, à cette température, les éléments reproducteurs de la moisissure organique qu'ils contiennent perdent le pouvoir de se reproduire.

La substance anaphylactisante étant une moisissure, l'état d'*anaphylaxie est donc un état d'infection bactérienne ne différant en rien des infections de ce genre.* Tout individu atteint d'une affection causée par un germe hétérogène parvient donc à l'état d'anaphylaxie.

Dès maintenant, afin de fixer ce point, j'indique que la démonstration simple en est donnée par l'expérience suivante : on injecte au cobaye une substance anaphylactisante : sérum de cheval, albumine d'œuf de poule, sérum d'un oiseau, macération de tissu d'un animal quelconque, par exemple. Au bout de quinze ou vingt jours, si le cobaye n'est pas mort, on le tue et on cultive sur gélose sucrée la pulpe de ses organes; il s'y développe une ou plusieurs formes gonidiennes de la moisissure organique de l'animal qui a fourni l'antigène injecté; si, par exemple, on a injecté du sérum de perroquet ou des hématies de tortue, on obtiendra la moisissure organique du perroquet ou celle de la tortue; si l'on veut se convaincre que cette moisissure se développe bien dans le sang dès les premiers jours qui suivent l'injection préparante, on pourra l'obtenir en cultivant le sang par les méthodes indiquées. Il faut noter que le cobaye est un animal extrêmement sensible à ces injections et qu'il meurt souvent au bout de dix à quinze jours; il est nécessaire de n'injecter qu'une quantité minime de substance.

Ceci nous explique pourquoi on a pu (Roseneau et Anderson) sensibiliser le cobaye avec des quantités infinitésimales de substance préparante (1 /100.000e de centimètre cube de sérum de cheval). Il suffit d'une très petite quantité d'éléments végétatifs de l'antigène pour obtenir le développement de la culture dans l'organisme.

Le fait que l'anaphylaxie est une infection bactérienne, comme celle que provoque l'inoculation d'une culture, explique *pourquoi l'injection du*

sérum ou du sang de l'animal anaphylactisé à un autre animal fait naître chez lui le même état anaphylactique appelé, dans ce cas, anaphylaxie passive.

Cette désignation n'est pas exacte, l'anaphylaxie étant aussi active chez le deuxième animal que chez le premier, de même que, quand la maladie d'un animal est transmise à un autre avec son sang, elle est aussi active chez le deuxième que chez le premier, sauf le cas où il y a atténuation par passages successifs.

Nous examinerons maintenant successivement :

1° Le développement de l'état d'anaphylaxie.

2° L'état d'anaphylaxie ou de sensibilisation constitué.

3° Le choc anaphylactique provoqué par une deuxième injection de la substance préparante.

1° *Développement de l'état d'anaphylaxie.*

Ce qui caractérise cette période, c'est le développement de la culture bactérienne de la moisissure contenue dans la substance préparante.

La preuve de ce développement se fait en cultivant le sang sur gélose ou par les autres procédés indiqués. Parmi les moisissures obtenues, se trouvent une ou plusieurs formes gonidiennes de la moisissure organique de l'antigène. On obtient également, sous forme de matière semi-solide, la culture bactérienne caractéristique de l'antigène.

La culture bactérienne de l'antigène développe, dans le sang, un nombre considérable de zymospores qui constituent les ferments protéolytiques dont Abderhalden a découvert la présence dans le sang des animaux préparés. Ces zymospores ont un pouvoir protéolytique que possèdent celles de toutes les moisissures, parce qu'elles sont les agents qui élaborent et transforment les matières azotées nécessaires à la formation du protoplasma basophile et du hyaloplasma sans lesquels la moisissure ne peut pas se développer.

L'injection primitive de sérum ou de tout autre antigène provoque souvent, on le sait :

1° Soit une crise d'urticaire immédiate (injection de sérum de bœuf ou de cheval), dont je n'ai pas étudié le mécanisme.

2° Soit de l'urticaire précoce dans les trois premiers jours qui suivent l'injection et qui correspond, probablement, au développement de la culture bactérienne dans le sang et à la formation de colonies dans le derme.

3° Soit de l'urticaire tardif, du huitième au douzième jour; à ce moment, il existe dans le sang de très grosses masses germinatives de l'antigène en végétation et qui, en raison de leur taille, doivent être arrêtées par les capillaires où leur développement constitue probablement les papules d'urticaire.

2° *Etat d'anaphylaxie.*

Comme c'est la règle presque constante pour toute moisissure, le développement bactérien, qui s'effectue pendant une première période de six à dix jours (phase fermentative ou bactérienne), quelquefois plus longtemps (fièvre typhoïde), passe ensuite à l'état mycélien du huitième au douzième jour (phase mycélienne). Cet état commence même à s'établir beaucoup plus tôt, car, si l'on examine la rate d'un cobaye ayant reçu une moisissure très pathogène, tuberculisante par exemple, dont le mycélium est facile à reconnaître, on le trouve déjà bien développé le cinquième ou sixième jour. Mais il est préférable de considérer la phase mycélienne comme établie à partir du moment où, son développement étant très accentué, la phase fermentative est, d'autre part, considérablement réduite.

On sait que ce moment coïncide avec l'établissement de l'état anaphylactique, c'est-à-dire de l'état qui expose l'animal au choc anaphylactique s'il reçoit une deuxième injection de l'antigène.

Cet état correspond donc à l'existence dans le sang, dès ce moment, de substances ou d'éléments qui, par leur contact nouveau avec l'antigène injecté une deuxième fois, déterminent la perturbation qui constitue le choc anaphylactique.

3° *Mécanisme du choc anaphylactique*

Pour déterminer ce mécanisme, il faut connaître les phénomènes qui accompagnent le choc.

On sait déjà que divers phénomènes importants apparaissent presque immédiatement après l'injection déterminante :

1° L'incoagulabilité du sang.

2° L'altération du pouvoir complémentaire du sérum.

3° Un abaissement notable de la température du corps.

4° Une diminution notable de la pression artérielle.

5° Une diminution du coefficient normal des oxydations intraorganiques.

J'ai cherché à effectuer le déterminisme de ces divers phénomènes; voici ce que j'ai observé :

1° L'abaissement notable de la température, lié à la diminution du coefficient des oxydations intraorganiques, résulte d'un ralentissement important de la vitesse du cours du sang. Si l'on détermine la quantité de sang qui s'écoule d'une veine par minute, la jugulaire par exemple, on voit qu'aussitôt le choc déterminé, cette quantité devient trois à cinq fois plus faible. Ce phénomène est très apparent à l'œil, *les veines cessant d'être tendues et s'affaissant dès que le choc apparaît.*

La diminution du coefficient des oxydations intraorganiques n'est pas due à un défaut d'oxygène dans le sang artériel; ce sang est rutilant, et son pouvoir d'absorption de l'oxygène est resté normal; ce fait avait étonné Ch. Richet qui observa très justement [1] que l'animal paraît en état d'asphyxie bien que le sang artériel soit rutilant.

Ce qui importe pour les tissus, notamment pour les centres nerveux et pour les muscles comme le cœur, ce n'est pas surtout la proportion d'oxygène que contient le sang, *c'est la quantité qui en passe dans le tissu pendant l'unité de temps.* Cette quantité est fonction du coefficient de l'irrigation sanguine. Dans le choc anaphylactique, ce coefficient est réduit de trois à cinq fois, c'est-à-dire qu'il passe trois à cinq fois moins de sang dans un tissu qu'à l'état normal.

La capacité d'absorption de l'oxygène par les tissus n'est nullement atteinte, car le sang veineux est devenu violacé et noirâtre et ne contient plus qu'une infime quantité d'oxygène. Les tissus ont pris au sang ce qu'ils pouvaient y prendre; mais, comme le coefficient d'irrigation sanguine a diminué de trois à cinq fois, *ils n'ont pas pu trouver dans le sang, pendant l'unité de temps, plus de la moitié de l'oxygène qui leur était nécessaire,* même en fixant presque tout l'oxygène du sang artériel; de là, pour l'animal, une asphyxie non apparente, mais réelle et effective, bien que le sang artériel soit rutilant. Dans le choc anaphylactique, la mort est due à l'asphyxie, le défaut d'oxygène provenant d'un ralentissement considérable de la vitesse de circulation du sang artériel.

2° Le pouvoir glycolytique du sang artériel et du plasma diminue dans le sang après le choc.

On met en évidence ce fait en conservant à l'étuve pendant six ou douze heures (24 à 48 heures pour le plasma) un échantillon de sang ar-

1. Ch. Richet, *l'Anaphylaxie.*

tériel ou de plasma oxalaté, prélevé avant l'injection seconde et un autre échantillon de sang artériel ou de plasma incoagulable prélevé après le choc et oxalaté au même titre pour égaliser les conditions. La glycose disparaît plus rapidement dans le premier échantillon que dans le second; la différence est irrégulière suivant les cas; le sang normal peut détruire 30 centigrammes de glycose, tandis que le sang recueilli après le choc n'en détruit que 10 centigrammes; dans d'autres cas, la différence est notablement moindre.

Ce phénomène n'exerce pas d'influence sensible dans le choc anaphylactique, car la proportion encore notable de glycose que contient le sang veineux (plus de 50 centigrammes par litre) montre qu'il n'y avait pas insuffisance. Mais ce phénomène est néanmoins important à connaître parce *qu'il signifie que les agents qui déterminent la glycolyse dans le sang ont été atteints par le phénomène qui détermine le choc.*

3° L'incoagulabilité du sang et l'altération du pouvoir complémentaire du sérum relèvent de la même cause.

Nous avons vu antérieurement que les constituants du fibrin-ferment ou thrombine (cytozyme ou lécithine, sérozyme ou zymospores) sont également ceux de l'alexine ou complément (portion terminale ou lécithine, portion médiane ou zymospores) et que la thrombine se confond avec l'alexine; d'autre part, le ferment glycolytique est constitué par des zymospores qu'il paraît difficile de différencier, morphologiquement, de celles qui constituent le sérozyme et à la portion médiane du complément.

Le fait que la coagulabilité du sang, le pouvoir complémentaire et le pouvoir glycolytique du sang sont altérés simultanément, prouve que cette altération *résulte de celle d'un élément présentant des caractères communs aux trois phénomènes, les zymospores du sang* (sérozyme, portion médiane du complément). Celles-ci ne sont évidemment pas détruites, mais mises dans un état qui les empêche d'accomplir leur rôle, l'hydrolyse des lécithines et des corps gras. Nous avons vu antérieurement que quand cette hydrolyse est empêchée par privations de zymospores (ou tout autre moyen) la coagulation du sang n'a plus lieu et le sérum perd son pouvoir complémentaire.

Or, deux phénomènes nous prouvent que les zymospores sont empêchées d'accomplir leur rôle parce qu'elles sont agglomérées en amas et retenues en grande partie dans les capillaires où elles ralentissent considérablement la vitesse de circulation du sang; ces deux phénomènes

sont, en premier lieu, la formation d'amas de granulations ou mycelles, constatée dans le sang et provoquée par la deuxième injection de l'antigène; en second lieu, le ralentissement considérable de la vitesse de circulation du sang. L'obturation des capillaires n'est pas douteuse, car on constate ici la présence des corps provoquant l'obturation, de gros amas de granulations, et l'effet produit, le ralentissement du cours du sang.

Les amas de granulations, dans le sang, sont des amas de zymospores, car ce liquide ne contient pas d'autre espèce de granulations visibles.

Il y a donc une liaison étroite entre tous ces phénomènes qui sont en concordance parfaite :

Incoagulabilité du sang.

Altération du complément.

Altération du pouvoir glycolytique.

Formation d'amas de granulations dans le sang, c'est-à-dire agglutination des zymospores.

Ralentissement de la vitesse de circulation du sang.

Insuffisance d'absorption d'oxygène et asphyxie.

Pour connaître intégralement le mécanisme de la production du choc anaphylactique, il nous reste à déterminer la cause qui déclanche le choc anaphylactique, c'est-à-dire qui provoque l'agglutination des zymospores.

Mécanisme de l'agglutination subite des zymospores provoquée par la deuxième injection de l'antigène.

Après l'analyse faite jusqu'ici il reste donc à déterminer :

1° *Quelle est la cause qui détermine la formation, dans le sang, d'amas d'éléments figurés qui sont la cause immédiate du choc anaphylactique.*

2° Si cette agglomération des éléments résulte d'un phénomène d'agglutination, de coagulation ou de précipitation.

3° Si les éléments normaux du sang de l'animal préparé, ceux qui déterminent sa coagulation, et les éléments actifs du complément, en particulier, participent activement au phénomène.

Il apparaît, en premier lieu, que l'agglomération rapide des éléments provoquant le choc ne peut pas résulter du phénomène de précipitation spécifique, quelle qu'en soit la nature et en le considérant dans son acception habituelle; en effet, c'est un phénomène assez lent, qui ne se produit jamais en deux ou trois minutes comme le choc anaphylactique.

L'agglomération rapide des éléments ne peut donc résulter que d'un phénomène d'agglutination ou de coagulation. Or, ces deux phénomènes se confondent, l'agglutination ne pouvant se produire que si la substance agglutinante se forme et celle-ci, qui est une fibrine, se formant par un phénomène de coagulation.

La rapidité d'apparition des phénomènes du choc anaphylactique nous indique que la coagulation de la matière agglutinante (et l'agglutination des éléments figurés qui en résulte) est un phénomène rapide qui se produit en deux ou trois minutes.

Pour rechercher les causes et les éléments de ce phénomène de coagulation, suivi d'agglutination, nous devons nous reporter aux connaissances suivantes, déjà établies :

1° La solution ou émulsion de l'antigène contient des éléments figurés de sa moisissure organique, avec la substance hyaline et ses éléments formateurs.

2° Les éléments de la culture bactérienne de la moisissure organique de l'antigène (éléments figurés, substance hyaline et ses éléments formateurs) existent dans le sang de l'animal préparé ou sensibilisé.

3° Le sérum de l'animal préparé acquiert la propriété agglutinante pour les éléments figurés de l'antigène.

4° Ce sérum possède également la propriété de produire une précipitation dans la solution de l'antigène.

5° En raison de la spécificité du phénomène, ce sont les éléments de même espèce qui réagissent l'un sur l'autre, c'est-à-dire : ce sont les éléments de la culture bactérienne de la moisissure organique de l'antigène, contenus dans le sang de l'animal préparé, qui réagissent avec les éléments de la solution de l'antigène.

De ces connaissances il résulte :

1° Que le sang de l'animal préparé contient déjà, avant l'injection seconde, la matière hyaline agglutinante et ses éléments formateurs.

2° Que l'antigène introduit par l'injection seconde contient une quantité considérable de zymospores qui peuvent, étant introduites dans le sang de l'animal préparé, y développer un phénomène de coagulation rapide (en deux ou trois minutes) des éléments formateurs de la matière hyaline antigène, comme les zymospores du sang sorti des vaisseaux (sérozyme) y produisent une coagulation rapide (en deux ou trois minites) du fibrinogène, élément formateur de la matière hyaline (fibrine) de la moisissure organique animale.

3° Que l'antigène introduit avec l'injection seconde contient des éléments figurés très nombreux (zymospores, spores, spores germées ayant émis un filament mycélien, etc.) qui, introduits dans le sang de l'animal préparé, fixent immédiatement la matière agglutinante qu'il contient et peuvent ainsi s'agglutiner aussitôt.

Ainsi, même sans formation de matière hyaline nouvelle consécutivement à l'injection seconde, le sang de l'animal préparé contient déjà de la matière agglutinante ou ses éléments et peut agglutiner rapidement les éléments figurés apportés avec l'injection seconde.

L'expérience confirme d'ailleurs cette conclusion; en effet, une émulsion de globules sanguins antigènes est agglutinée, souvent avec rapidité, en quelques minutes, par une quantité minime du sérum de l'animal préparé ou sensibilisé. Il est évident que cette émulsion, injectée dans le sang de l'animal préparé s'y agglutinera presque instantanément en raison de la quantité énorme de sensibilisatrice (matière hyaline ou agglutinante) en présence de laquelle elle se trouve. En effet, cette émulsion, injectée[1] à un animal qui a déjà reçu une émulsion préparante douze ou quinze jours auparavant, provoque assez souvent le choc anaphylactique, et même un choc mortel. C'est donc bien l'agglutination des hématies qui, dans ce cas, a provoqué le choc anaphylactique.

Or, tout antigène contient des éléments figurés et est assimilable à une émulsion d'hématies. Ces éléments figurés, introduits dans le sang de l'animal préparé, y produisent le même effet : *la fixation et peut-être aussi la coagulation préalable de la matière hyaline agglutinante de l'antigène que contient le sang de l'animal préparé.* Ces éléments, chargés de matière agglutinante, s'accolent en amas, *entraînant avec eux les éléments* (zymospores ou sérozyme) *de la moisissure organique de l'animal auxquels ils sont intimement et régulièrement mélangés dans le sang*, et qui, dans le phénomène, ne jouent qu'un rôle passif; mais cet entraînement, bien que seulement passif, a pour conséquence l'incoagulabilité du sang et la disparition du complément par arrêt de la libération de la portion acide des lécithines (thrombine et alexine ou complément, à la fois), l'hydrolyse de celles-ci étant arrêtée en raison de l'agglutination des zymospores qui la déterminent et qui constituent le ferment appelé sérozyme.

Ainsi, le complément et la thrombine n'interviennent pas activement dans la production du choc anaphylactique; leur disparition n'est qu'une

1. Injection intraveineuse.

conséquence de la cause immédiate du choc, l'agglutination en amas des éléments figurés de l'antigène, de même que la chute de la pression artérielle, la diminution du coefficient d'irrigation sanguine et l'asphyxie qui en résulte, l'hypothermie, ne sont que d'autres conséquences de la formation de ces amas et de l'obstruction des capillaires qu'ils déterminent.

CHAPITRE VI

Par les études exposées dans les chapitres précédents, nous avons acquis des connaissances nouvelles qui vont nous permettre d'aborder les sujets suivants :

1° L'immunité existe-t-elle et en quoi consiste-t-elle ?

2° Le traitement sérothérapique dans les diverses maladies et la vaccination préventive.

3° Le traitement des maladies de l'homme par les agents physiques et chimiques.

***

I. L'immunité existe-t-elle et en quoi consiste-t-elle ?

Nous sommes parvenus au terme des études de déterminisme des phénomènes principaux sur lesquels est basée la doctrine de l'immunité; il est maintenant nécessaire d'établir la signification des faits observés.

Examinons d'abord par quelles étapes successives s'est établie cette doctrine. Cette exposition est absolument nécessaire pour bien fixer les principes et la conception actuelle de l'immunité.

On sait, depuis un siècle et demi, par Jenner, que la sérosité des vésicules de cowpox, inoculée à l'homme, le protège contre la variole. On sait aussi, depuis fort longtemps que, pour certaines maladies, une première atteinte protège contre une atteinte ultérieure.

C'est en 1857 seulement, par le mémoire de Pasteur sur la fermentation lactique, que commence l'ère du déterminisme des causes des mala-

dies. Rapidement, de nombreux travaux établissent que les virus sont constitués par des éléments figurés, dont l'existence fut constatée dès 1850 par Razer et Davaine dans le sang des animaux charbonneux mais sans en comprendre le rôle. Puis, suivirent assez rapidement les découvertes successives des agents pathogènes des maladies de l'homme et des animaux.

Dès ce moment, le principe est admis que les agents des maladies sont des bactéries, c'est-à-dire des agents microscopiques prenant la forme de batonnets (bacilles) ou de granulations (microcoques) se reproduisant directement, soit par scissiparité, soit par spores.

C'est vers 1880 que les recherches sur l'immunisation expérimentale commencent à se développer par les travaux de Pasteur sur l'*atténuation des virus*. Puis, presque aussitôt, en 1882, Metchnikoff fit connaître la *phagocytose*, fonction physiologique normale qui détruirait les bacilles introduits dans l'organisme.

En 1888, Richet et Héricourt ont l'idée d'injecter à des animaux neufs le sérum d'individus immunisés et, aussitôt après, Berhing et Kitasato (1890), mettant cette notion nouvelle en pratique, découvrent le pouvoir antitoxique du sérum des animaux immunisés contre la diphtérie et le tétanos; puis, suivirent les travaux de Roux et l'application qu'il en fit à la diphtérie.

Les expériences de Bordet sur l'influence de l'immun-sérum sur le vibrion cholérique (1895), puis d'Erlich et Morgenroth, Bordet (1899), sur l'hémolyse spécifique firent connaître que l'anticorps immunisant est une sensibilisatrice, c'est-à-dire un corps qui, en se fixant sur l'antigène, le sensibilise vis-à-vis de l'action dissolvante de l'alexine du sérum normal.

En 1901, Bordet et Gengou imaginent la réaction de fixation ou déviation du complément.

En 1902, Ch. Richet, puis Arthus (1903), font connaître l'anaphylaxie; depuis ce moment, et malgré un nombre considérable de travaux, ce phénomène n'a nullement éclairé le mécanisme de l'immunité.

Par la suite, les tentatives d'immunisation se multiplient, soit par des injections de bacilles vivants ou tués par la chaleur, soit par des injections répétées de toxine, soit par des injections de substances extraites des agents pathogènes.

Résumant brièvement ces faits, nous voyons que les principes de l'immunité expérimentale ont été successivement établis :

1° Par les travaux de Pasteur sur l'atténuation des virus (1880).

2° Par la découverte des propriétés bactéricides du sérum (Büchner).

3° Par la découverte de la phagocytose (Metchnikoff, 1883).

4° Par la sérothérapie (Ch. Richet et Héricourt, 1888).

5° Par la découverte des antitoxines (Berhing et Kitasato, 1890).

6° Par la découverte des sensibilisatrices ou anticorps immunisants (Bordet, Ehrlich et Morgenroth, 1895, 1899).

7° Par la découverte de la réaction de fixation du complément (Bordet-Gengou, 1901).

Récapitulons maintenant les études faites à l'occasion du déterminisme de chacun de ces phénomènes et dégageons, de chacun d'eux, sa signification vis-à-vis du phénomène d'immunité, c'est-à-dire vis-à-vis de ce fait qu'une première atteinte d'une maladie, ou l'inoculation d'une culture virulente ou atténuée, préserve contre une deuxième atteinte ou inoculation ou même seulement contre les accidents graves de la première atteinte.

Vaccination Jennerienne.

Déterminons d'abord le mécanisme de l'état vaccinal.

Les procédés d'étude exposés jusqu'ici permettent d'établir facilement :

1° Que la vaccine est constituée par une moisissure pathogène, la moisissure organique de la pomme de terre.

2° Que l'inoculation du vaccin confère la mycose de cette moisissure.

3° Que cette mycose est permanente. J'ai retrouvé la moisissure dans les organes huit mois après son inoculation. Je ne l'ai pas cherchée au delà, tous les lapins que j'ai inoculés étant morts deux à huit mois plus tard. Il est probable qu'elle persiste aussi longtemps que l'état vaccinal.

Ainsi, nous constatons d'abord que, si un lapin auquel nous avons inoculé la vaccine depuis plus de douze à quinze jours ne contracte pas à nouveau la maladie, c'est parce qu'elle existe chez lui, et que l'agent pathogène vit et végète dans son organisme sous la forme mycélienne.

Que signifie donc l'absence d'éruption après la deuxième inoculation ?

Elle a évidemment une signification identique à celle du résultat d'une deuxième inoculation sous-cutanée de culture tuberculeuse (absence d'ulcération cutanée, ou ulcération bénigne, phénomène de Koch) ou d'une deuxième inoculation de syphilis.

Une première inoculation de tuberculose faite à un cobaye le cachectise progressivement en quinze à soixante jours ou plus, et aboutit fatalement à la mort. Il n'y a donc pas d'état vaccinal conféré par la première injection ; on le sait et le fait est indiscutable. Cependant la deuxième injection provoque une ulcération cutanée moins grave que la première puisqu'elle se cicatrise en quelques jours, tandis que la première persiste jusqu'à la mort. La première injection a donc diminué la gravité de l'accident initial, mais non pas celle de la maladie elle-même dont les lésions sont celles que provoque la végétation mycélienne de l'agent pathogène, une moisissure tuberculisante; dans le même sens, on ne peut pas penser qu'une première inoculation de syphilis vaccine parce qu'une deuxième inoculation ne provoque pas le chancre; l'individu qui a contracté la syphilis en conserve toute sa vie, dans ses tissus, l'agent vivant qui est une moisissure.

L'ulcération chancreuse est *un petit abcès cutané formé par le développement bactérien de la moisissure pathogène aussitôt après l'inoculation;* une fois la peau ou la muqueuse ulcérée et détruite, *commence*, au bout de quelques jours, *la végétation mycélienne qui constitue la base indurée de l'ulcération.* Au moment d'une deuxième inoculation, et bien que l'individu ne soit pas vacciné contre la syphilis, mais au contraire contaminé, il est quand même, en fait, protégé contre la formation d'un deuxième abcès cutané suivi d'ulcération, *c'est-à-dire contre un développement* bactérien actif des nouveaux éléments pathogènes inoculés.

Nous nous bornerons pour le moment à cette constatation de fait :

Ce qui constitue l'état d'immunité contre la vaccine c'est le développement de la moisissure vaccinale à l'état mycélien dans l'organisme protégé.

Ce fait implique que, si la vaccine protège contre le développement de la période aiguë de la variole, elle confère par contre à l'organisme une mycose permanente, dont j'ai pu retrouver quelques-uns des accidents tardifs : les teignes *(Trichophyties)*, l'herpès circiné et le favus. En effet, la moisissure pathogène qui est l'agent de ces accidents est la moisissure organique de la pomme de terre, agent de la vaccine et de la variole. Le favus est une forme chronique de l'éruption vaccinale ou variolique. Ces accidents établissent bien nettement et matériellement que, si l'inoculation de la vaccine protège contre la phase aiguë de la variole, c'est parce qu'elle confère la mycose variolique.

Atténuation des virus.

Un virus chauffé, ou atténué par un procédé quelconque, confère une maladie atténuée, c'est-à-dire dont la phase aiguë est bénigne; mais, en fait, il confère la maladie qui, comme toute autre, passe à l'état mycélien dans l'organisme pendant une certaine durée.

Les organes de l'animal inoculé avec une culture de charbon atténué par chauffage reproduisent la moisissure pathogène par culture de la pulpe des tissus sur gélose. L'état vaccinal ne diffère donc de celui que crée la maladie habituelle que par un développement moins intensif de la phase bactérienne de la maladie, fait qui résulte de la réduction de l'activité végétative de l'agent pathogène qui constitue l'atténuation (Fait démontré à l'étude des ferments).

Une fois développé, le mycélium exerce son action habituelle dans la phase chronique ou mycélienne.

Pouvoir bactéricide du sérum.

C'est Büchner qui a découvert ce pouvoir qu'il a attribué à une substance désignée par lui, alexine.

Pour démontrer ce pouvoir bactéricide, Büchner ensemençait un agent bactérien sur une plaque de gélatine et observait son développement (nombre et grosseur des colonies). Puis il répétait l'ensemencement de la même culture en la mélangeant à des quantités variables de sérum, soit normal, soit chauffé au préalable à 55°.

Dans ces conditions, il vit que le sérum normal empêche, à une certaine dose, les colonies microbiennes de se former et que ce pouvoir empêchant est détruit quand on chauffe le sérum à 55° Il vit également qu'un sel précipitant, le sulfate de soude, ajouté au sérum à dose juste suffisante pour déterminer un commencement de précipitation net, lui fait également perdre son pouvoir empêchant ou bactéricide.

Depuis, ce pouvoir bactéricide a été admis et l'est encore.

Analysons la signification des faits découverts par Büchner.

En premier lieu et pratiquement, sa conclusion est inexacte, les bactéries végétant fort bien dans le sang de l'homme et des animaux, fait qui est attesté par les nombreuses maladies bactériennes dont ils sont atteints et notamment par les épidémies de peste et de choléra.

La conclusion est d'autre part inexacte, *parce que le sang des animaux*

est le milieu de culture liquide de leur moisissure organique et contient des bactéries, éléments de celle-ci, en développement constant. Il serait étonnant que ce milieu, réunissant les conditions les plus favorables au développement d'éléments bactériens ou autres d'une espèce de moisissure, soit impropre au développement d'autres espèces.

Il apparaît donc que la conclusion de Büchner, exacte partiellement seulement en ce qui concerne le sérum, ne l'est pas vis-à-vis du sang.

En effet, les propriétés du sérum, liquide *immobile* dont la constitution s'altère progressivement, diffèrent essentiellement du sang, *liquide circulant, à constitution constante*, qui possède, en plus du sérum, les éléments que lui a fait perdre la coagulation, notamment le fibrinogène.

Il est facile de vérifier qu'à *conditions égales* une hémolyse plus considérable se réalise dans un mélange d'hématies, de sérum et de sensibilisatrice, que dans un mélange de sang total et de sensibilisatrice. La restitution du fibrinogène au sérum ne rétablit pas l'égalité complète, probablement parce que la coagulation du sang et la précipitation du fibrinogène par un sel ne sont pas des phénomènes équivalents.

En dehors de ces considérations, la démonstration de l'absence de pouvoir bactéricide dans le sang et même dans le sérum est établie par les faits suivants :

1° Une faible quantité, 0 cc. 05, et même moins, d'une culture de bacille diphtérique de quatre ou cinq jours étant placée dans un mélange de 1 centimètre cube de sérum antidiphtérique frais et de 1 centimètre cube de sérum frais de cobaye (ou de 2 centimètres cubes de sérum antidiphtérique et de 1 centimètre cube de sérum de cobaye), puis conservée à l'étuve à 38°, y évolue et s'y multiplie; une goutte de ce mélange, ensemencée en bouillon au bout de trois jours, y reproduit la culture bacillaire avec une évolution au moins aussi rapide.

Ainsi, même dans ce cas, où la réaction de fixation du complément est réalisée sur les éléments bactériens, la culture végète dans le sérum et *n'y subit aucun dommage.*

2° La même réaction est réalisée dans le sang d'un typhique où le bacille typhique se multiplie. Ce cas peut d'ailleurs être étendu à celui des agents pathogènes hétérogènes de toutes les autres maladies.

3° Les éléments figurés vivants des moisissures diphtérique et tétanique existent dans l'organisme, dans le sang et dans le sérum des animaux immunisés par des injections de toxine; on les retrouve vivants dans ce sérum au bout de six mois ou un an.

4° Les moisissures pathogènes continuant à végéter dans l'organisme en déterminant une mycose de longue durée, et les éléments mycéliens ne différant en rien des éléments bactériens qui sont leurs produits de segmentation, ce fait démontre que le sang ne possède aucune action bactéricide.

Si l'on ajoute à ces faits que le sang d'un animal est le milieu de culture de sa moisissure organique, et que, en fait, les maladies causées par les germes hétérogènes sont la négation d'un pouvoir bactéricide du sang, on doit conclure, non seulement que ce liquide ne possède pas un tel pouvoir, mais qu'il constitue un milieu de culture favorable pour les bactéries en raison de sa richesse en matières albuminoïdes.

Si un certain nombre de bactéries végètent moins bien dans le sérum que dans un autre milieu de culture, ce fait ne prouve nullement qu'il les détruit; il ne possède pas ce pouvoir; on doit conclure seulement qu'il n'est pas favorable à la multiplication bactérienne de certaines espèces, c'est-à-dire qu'il empêche seulement, et rien de plus, la multiplication des bactéries, mais il ne les tue pas. La phagocytose, les lysines, opsonines... d'origine leucocytaire, n'existent pas.

La phagocytose, les lysines, opsonines... d'origine leucocytaire, n'existent pas.

La phagocytose décrite par Metchnikoff serait une fonction physiologique normale des globules blancs réalisant la protection de l'organisme contre les germes infectieux. Aussitôt après la pénétration de ces germes, les globules blancs seraient appelés sur le lieu d'infection et phagocyteraient, c'est-à-dire engloberaient puis digèreraient les éléments bactériens hétérogènes. En fait, dans les globules blancs retirés d'un foyer d'infection, on trouve des leucocytes contenant des bacilles, et le fait que le pus d'un abcès infectieux est constitué surtout par une masse énorme de globules blancs semblait bien confirmer la conception de Metchnikoff.

Mais comment croire que les phagocytes détruisent les germes infectieux quand la si petite quantité de germes introduite dans l'organisme par une piqûre n'est pas détruite; pourquoi n'empêchent-ils pas l'infection de se développer et de prendre souvent une grande extension par les canaux et ganglions lymphatiques qui devraient être un lieu électif pour l'exercice de la fonction phagocytaire ?

Dans la coqueluche, la trachée est recouverte d'un exsudat muqueux

contenant une grande masse de leucocytes que le malade expulse au dehors. Comment croire que, pour exercer cette fonction phagocytaire, les leucocytes pourraient sortir de la muqueuse par diapédèse ? Ce phénomène n'est nullement établi. D'autre part, ce serait une singulière fonction physiologique que celle qui entraînerait fatalement la mort de l'organe qui l'exerce ; or le leucocyte qui a traversé la muqueuse est perdu pour l'organisme; les leucocytes du pus seraient voués à la mort, un abcès s'ouvrant naturellement au dehors, en général.

Comment expliquer ce fait, ainsi décrit par Bordet[1] : « Ne sait-on pas que la blennorragie résulte d'une indigestion des cellules amiboïdes, puisque les leucocytes qui capturent les gonocoques ne réussissent pas à les détruire et sont, au contraire, tués par les parasites qui se développent en eux ? ».

Il faut reconnaître qu'il y avait dans la phagocytose une erreur fatale qui ne pouvait être évitée que par la connaissance de la nature de l'organisme animal.

Il a été démontré antérieurement :

1° Que la culture bactérienne de toute moisissure, même in vitro, donne naissance à des masses d'agglomération ou masses germinatives *qui sont des leucocytes.*

2° Que l'introduction dans l'organisme de la culture bactérienne d'une moisissure y développe des leucocytes qu'on peut identifier facilement avec ceux de la même culture développés in vitro.

3° Que l'organisme animal est constitué par une moisissure organisée qui, comme les moisissures in vitro, forme des masses germinatives qui sont les leucocytes normaux de l'organisme.

4° Que, par conséquent, on rencontre à la fois, dans l'organisme, des leucocytes normaux appartenant à la moisissure organique et des leucocytes hétérogènes formés par les moisissures infectantes.

De ces faits, résulte une première explication : les leucocytes qu'on rencontre dans les exsudats, dans la trachée, dans le pus d'un abcès, dans le pus blennorragique, dans le liquide céphalo-rachidien devenu louche ou purulent, *ne sont pas des leucocytes normaux ; ce sont des leucocytes hétérogènes formés par l'agent infectant. Ce sont les masses germinatives de ce dernier.* Si on les cultive, elles donnent naissance à une culture de l'agent pathogène.

Les leucocytes du pus blennorragique sont des masses d'agglomération

1. Bordet, *l'Immunité dans les maladies infectieuses*, p. 161.

constituées par des zymospores, des spores, des gonocoques et des bacilles; il n'entre dans leur constitution que des éléments de l'agent pathogène.

L'observation du développement des cultures bactériennes, jointe à celle de la formation des leucocytes hétérogènes dans l'organisme, montre que les bacilles viennent se joindre aux masses d'agglomération comme les éléments granuleux et que ce sont des éléments basophiles (bacilles, spores, zymospores) qui en constituent le noyau, tandis que d'autres éléments non basophiles (généralement des spores et zymospores) en constituent la masse périphérique. Les bacilles incorporés à la masse d'agglomération paraissent *s'y dissoudre*. En réalité, ce n'est pas une dissolution ; c'est seulement une fusion des éléments basophiles, aboutissant à la formation d'une masse basophile unique (le noyau) ou de plusieurs masses qui se réuniront plus tard en une seule.

C'est ce phénomène d'agglomération et de fusion des bacilles ou microcoques dans les masses germinatives (leucocytes) qui a été pris pour une phagocytose; le phénomène a, au contraire, une signification inverse : c'est le phénomène normal de la formation du leucocyte, et un stade de l'évolution de l'agent pathogène.

Un fait précis paraissait démontrer d'une manière décisive la phagocytose, c'est-à-dire la destruction des bacilles par les leucocytes : le bacille de Koch est considéré comme un élément parasitaire hétérogène; dans les tubercules, on observe des leucocytes contenant un grand nombre de bacilles de Koch; il était logique de conclure à l'englobement des bacilles par les leucocytes. Mais, dans ce cas, il y avait une base inexacte : le bacille de Koch n'est pas un parasite hétérogène; il résulte de la segmentation des fins rameaux mycéliens d'une forme végétative anormale, pathologique, *de la moisissure organique du sujet ;* d'autre part, le leucocyte est lui-même une masse d'agglomération de cette forme végétative pathologique, *car la présence de bacilles dans sa masse atteste* qu'il est en voie de formation; il y a même, entre un bacille de Koch humain et un leucocyte normal de l'homme, le lien spécifique qui explique l'agglomération des bacilles avec d'autres éléments normaux pour former un leucocyte.

D'autre part, même s'il s'agissait d'une tuberculose provoquée par une moisissure hétérogène, il faudrait, pour établir la phagocytose, démontrer que le leucocyte qui agglomère les bacilles tuberculeux appartient à la moisissure organique spécifique et n'est pas un leucocyte de la moisissure hétérogène tuberculisante.

Le phénomène observé dans ce cas n'est donc pas la phagocytose, mais le phénomène normal de la formation du leucocyte.

L'agglomération des éléments pour la formation des leucocytes est un phénomène spécifique ; elle n'a lieu qu'entre éléments de même espèce ; elle n'a pas lieu entre éléments d'espèces différentes.

Les éléments dérivés de la moisissure organique d'un animal peuvent s'agglomérer entre eux, mais non pas avec ceux d'une moisissure hétérogène. Un leucocyte humain ne peut pas agglomérer un bacille typhique, ni un bacille du charbon, parce qu'ils sont spécifiquement différents.

C'est dans ce fait que réside l'impossibilité d'un pouvoir protecteur des leucocytes normaux de l'organisme contre une infection hétérogène par piqûre, traumatisme, ou ingestion.

La connaissance de la nature et du mode de formation des leucocytes normaux ou hétérogènes, la connaissance de ce fait que *l'englobement des bactéries* par les leucocytes est, non une phagocytose, mais le phénomène fondamental de leur formation, constituent la démonstration de la non existence de lysines, opsonines ou autres anticorps protecteurs qui seraient secrétés par les leucocytes, soit pour dissoudre, soit pour attirer les germes étrangers.

De plus, la connaissance de l'existence, dans l'organisme animal, de leucocytes de deux natures différentes: les leucocytes autogènes ou normaux et les leucocytes hétérogènes, la connaissance de la formation rapide de ces derniers par l'agent infectant, enlèvent toute signification à l'indice opsonique et à l'indice leucocytaire; le nombre des leucocytes normaux, accru par l'apparition des leucocytes hétérogènes, n'est donc nullement en rapport avec une réaction de défense de l'organisme.

Il faut donc conclure :

1° Que la phagocytose n'est pas un phénomène de protection contre les germes infectieux ayant pour effet de les détruire ; qu'elle est, au contraire, le phénomène fondamental déterminant la formation des leucocytes.

2° Que les leucocytes normaux de l'homme, masses germinatives de sa moisissure organique, sont incapables d'agglomérer les éléments bactériens des moisissures pathogènes et hétérogènes, spécifiquement différents.

3° Que la variation du nombre des leucocytes du sang au cours d'une infection est en rapport, non pas avec un phénomène de défense de l'organisme, mais avec la formation des leucocytes hétérogènes de la moisissure infectante et avec leur évolution ultérieure.

Sérothérapie.

Existe-t-il une réaction d'immunité caractérisée par la formation, dans le sang d'un animal préparé, d'une antitoxine neutralisant les toxines bactériennes ?

Cette question a déjà été développée antérieurement. Il a été démontré, par exemple, que chez un cheval qui reçoit de la toxine diphtérique, il ne peut pas exister de réaction immunisante de l'organisme parce que :

1° Le sérum antitoxique ne tue pas l'agent diphtérique; cet agent se développe et se multiplie in vitro dans le sérum antidiphtérique conservé au contact de l'air et à une température de 18 à 22° : la multiplication a lieu même en présence d'une quantité de sérum 100 fois supérieure à celle de la culture ensemencée.

2° Le sérum antitoxique n'empêche pas plus la toxine qu'on lui ajoute de se transformer lentement, au contact de l'air et à 18-22°, en culture bactérienne; il ne détruit donc pas plus la toxine que la culture.

3° Le sérum antitoxique contient les éléments de la moisissure diphtérique; on peut l'en extraire et la cultiver même sous une forme d'hyphomycète.

Ces faits prouvent qu'il n'existe pas d'antitoxine dans le sérum antidiphtérique, ni aucun corps qui, résultant d'une réaction de l'organisme, détruirait la toxine ou empêcherait même seulement son évolution.

Il n'y a pas, chez le cheval, une réaction immunisante dans le sens absolu du mot, puisqu'il contracte réellement la diphtérie.

Mais il se forme néanmoins dans l'organisme inoculé une substance, la matière agglutinante, matière hyaline ou mycofibrine de la culture diphtérique qui, mélangée à la toxine, a pour effet d'accélérer son évolution et de modifier rapidement son état. Les zymospores de la toxine, qui sont son élément actif, passent rapidement dans l'organisme à l'état de masses germinatives. Dans cet état, l'action fermentative de la toxine est considérablement diminuée. C'est à cette modification de l'état morphologique de la toxine qu'est liée la suppression de son effet tétanisant par l'addition de sérum antitétanique.

Mais ni la toxine diphtérique ni la toxine tétanique ne sont détruites par le sérum, car l'inoculation du mélange de toxine et de sérum ou même la seule injection du sérum tue le cobaye au bout d'un certain temps, et

on peut retirer de ses organes les moisissures tétanique ou diphtérique.

Avant d'aller plus loin dans cet exposé, il est nécessaire de rappeler qu'une maladie comprend deux périodes : la première est constituée par le développement bactérien de la moisissure pathogène dans l'organisme : c'est la phase bactérienne ou fermentative; la seconde est constituée par la période de végétation mycélienne de l'agent pathogène, période toujours très longue, durant fort longtemps pour certaines maladies telles que la syphilis; pour d'autres maladies (paludisme), la phase mycélienne, longue, est accompagnée d'une répétition, souvent fréquente et périodique, de la phase bactérienne.

Le fait que la phase aiguë ou bactérienne cesse et que ses symptômes violents et d'évolution rapide disparaissent ne signifie pas qu'une maladie est guérie, témoin le paludisme, la fièvre récurrente, les accidents tardifs de nombreuses maladies, diphtérie, fièvre typhoïde, scarlatine, variole, rougeole, méningite cérébro-spinale..., etc. La deuxième phase de la maladie, bien plus lente, a souvent des effets plus graves que la première.

Il est donc inexact de prétendre qu'une maladie est bénigne parce qu'elle ne comporte pas de période aiguë. Il n'est pas plus exact de croire qu'on a provoqué une réaction d'immunité parce qu'on aura conféré à un sujet une maladie d'apparence bénigne; la maladie, passant à l'état mycélien durable, le sujet est exposé à ses effets et n'est par conséquent nullement immunisé. Chez les chevaux immunisés contre la diphtérie, il y a développement de la moisissure diphtérique. Il n'y a donc pas immunisation dans le sens exact du mot; il y a seulement protection contre les accidents de la phase aiguë ou première de la maladie.

Par une première inoculation de vaccine, on immunise totalement le lapin contre la formation de nouvelles pustules par une deuxième inoculation; mais ce n'est pas une immunisation, car le lapin contracte la mycose vaccinale, facilement vérifiable par culture des organes, et succombe toujours à cette mycose en deux à huit mois.

Le sérum antitoxique contenant les éléments de la moisissure diphtérique peut-il conférer l'immunité absolue à un sujet sain ? Evidemment non, puisqu'il contient l'élément pathogène capable de se développer et que, s'il confère une immunité contre la phase aiguë, il confère en même temps la phase mycélienne de la diphtérie.

Est-ce par une réaction d'immunité réelle que ce sérum agit sur les sujets déjà infectés ?

Deux faits prouvent le contraire; en premier lieu, la conservation du pouvoir végétatif du bacille diphtérique dans le sérum antidiphtérique; en second lieu, l'absence de protection connue du sérum antidiphtérique contre les accidents tardifs de la diphtérie, c'est-à-dire contre les accidents de la période mycélienne.

Le sérum antidiphtérique n'est donc capable ni *d'arrêter* l'évolution de la moisissure diphtérique ni de l'empêcher de se développer à l'état mycélien; son effet consiste seulement en *une modification de la forme évolutive de la culture bactérienne dans l'organisme.*

Il faut donc attribuer au sérum antidiphtérique non pas une action immunisante, mais seulement *une action restrictive* sur la période aiguë, bactérienne.

De ces faits, on doit conclure :

1° Que, chez les animaux qui reçoivent des injections répétées d'une toxine bactérienne, corps constitué par des éléments figurés reproducteurs de l'espèce bactérienne et non pas corps solubles, l'agent pathogène se développe intégralement dans l'organisme; ils contractent la maladie causée par cet agent.

2° Que ces injections ne provoquent pas, dans leur organisme, une réaction de défense d'où résulterait la formation d'un corps immunisant: une antitoxine. Celle-ci ne peut pas exister, puisque la multiplication de l'agent diphtérique ou l'évolution de sa toxine, s'opère même dans une dose considérable de ce sérum.

3° Que si le sérum de ces animaux, injecté à d'autres, exerce une action efficace contre une injection simultanée de toxine, c'est par une modification de l'évolution de celle-ci dans l'organisme. Au lieu d'évoluer en reproduisant des zymospores pendant un certain nombre de générations, elle passe plus vite à l'état bactérien, puis mycélien.

4° Que le corps qui exerce cette action modificatrice sur l'évolution de la toxine dans l'organisme est le corps agglutinant qui existe normalement dans toute culture bactérienne ou de moisissure; ce corps est fabriqué par la moisissure elle-même ou ses éléments, et aucune réaction organique n'intervient dans sa formation, puisqu'elle a lieu in vitro, bien qu'à un moindre degré.

La formation des sensibilisatrices correspond-elle à une réaction de défense et à un état d'immunité de l'organisme ?

Il est nécessaire de préciser d'abord les conditions dans lesquelles se trouvent placés les agents bactériens infectants dans le sang vis-à-vis de la sensibilisatrice développée par leur culture dans l'organisme.

On admet qu'une sensibilisatrice est un corps immunisant développé dans l'organisme et dont la fixation sur l'agent infectant facilite sa destruction par le complément ou alexine.

Or le complément est le sérum de l'animal ; il diffère du plasma par l'absence du fibrinogène. Il a été démontré plus haut que la propriété complémentaire du sérum disparaît si on lui restitue le fibrinogène qui est une globuline ou si on lui ajoute une autre globuline.

L'alexine, constituée par le groupe lécithine (citozyme, portion terminale du complément) et zymospores (sérozyme, portion médiane du complément) existe bien dans le sang circulant, *mais ce n'est pas elle qui constitue le corps actif du complément*, celui-ci étant le produit acide de l'hydrolyse réalisée entre les deux constituants; d'autre part, ce corps actif est fixé incessamment, aussitôt formé dans le sang, par le fibrinogène, corps qui manque dans le sérum.

La propriété complémentaire du sérum n'existe donc pas dans le plasma, c'est-à-dire dans le sang circulant.

L'absence de cette propriété complémentaire dans le sang circulant démontre qu'il ne possède pas de pouvoir bactéricide, celui-ci, d'après la théorie qui a fait admettre son existence, dépendant du jeu de deux facteurs, la sensibilisatrice et le complément, et ne pouvant pas s'exercer si l'un de ces deux facteurs manque.

Si l'on a pu constater un pouvoir hémolytique dans le sérum, c'est parce qu'il est un liquide anormal et que le sens des réactions dont il est le siège est faussé par l'absence des corps que lui enlève la coagulation. Nous voyons, par exemple, que le complément ou alexine, qui est en même temps la thrombine, a pour but non pas de détruire des bactéries, mais de coaguler la fibrine, élément formateur de la moisissure organique dont les filaments mycéliens forment des bactéries par segmentation (Voir coagulation spontanée du fibrinogène).

Dans ces conditions, le pouvoir complémentaire n'existant pas dans le sang, à quoi pourrait bien servir la sensibilisatrice dans la destruction

des bactéries ? Elle n'est évidemment pas formée dans le but de cette destruction.

Cette conclusion s'appuie d'autre part sur les preuves directes qui suivent :

1° En mettant en contact des bactéries, même hypersensibilisées, avec un complément très actif, il n'y a pas de bactériolyse; *il n'y a pas non plus la moindre action bactéricide, car si la bactérie soumise à cette épreuve est retirée du liquide après centrifugation et reportée dans un milieu de culture, elle végète et s'y multiplie.*

Ainsi donc la réaction de fixation du complément, qui démontre sans aucun doute que la sensibilisatrice se fixe bien sur l'antigène, ne démontre nullement que cette fixation est préjudiciable à celui-ci. La vérification de l'activité végétative et multiplicatrice de l'antigène prouve au contraire qu'elle n'est nullement atteinte et *est, au contraire, accrue* chez les éléments qui ont fixé à la fois la sensibilisatrice et le complément.

Le fait unique sur lequel a été établie l'existence de la bactériolyse est l'expérience de Pfeiffer sur le vibrion cholérique : la transformation du vibrion en granulations quand on le transporte dans le péritoine d'un animal immunisé (Pfeiffer) ou dans un mélange de choléra sérum et de complément (Bordet).

Bordet, qui a bien étudié le phénomène, a observé que, peu de temps après l'injection des vibrions dans le péritoine d'un animal immunisé, on ne trouve plus, au lieu des bâtonnets incurvés (vibrions) injectés, que des granulations ou microcoques sphériques; que, parfois, un vibrion fournit en s'arrondissant un seul granule; d'autres fois, il se segmente et en donne deux ou trois.

Très visiblement, ce phénomène n'est pas celui de la bactériolyse des vibrions, mais le phénomène, normal dans toute culture, de la segmentation des bacilles en microcoques, et de l'agglomération ultérieure de ceux-ci en masses germinatives.

Si l'on trouve par la suite, dans le liquide péritonéal, des leucocytes qui englobent les microcoques formés par la segmentation des vibrions, ce n'est pas par un phénomène de phagocytose, car ces leucocytes *sont, non pas ceux de l'organisme, mais ceux de la moisissure pathogène :* ils sont formés par les vibrions eux-mêmes.

Il n'y a donc pas là un phénomène de bactériolyse, mais, au contraire, un phénomène ayant comme résultat la pullulation, sous différentes for-

mes, des éléments de la moisissure pathogène dont le vibrion n'est qu'un élément des masses d'agglomération; ce phénomène existe aussi bien dans les cultures du vibrion in vitro et dans la plupart des cultures bactériennes; les éléments bacillaires se fragmentent le plus souvent jusqu'à formation de granulations ayant leur largeur comme diamètre.

Les granulations ainsi formées sont bien évolutives et non pas involutives, car, en cherchant dans une préparation, on en trouve des amas constituant des masses germinatives ou leucocytes en voie de formation. Il suffit de suivre ultérieurement l'évolution de ces masses pour se rendre compte qu'elles sont bien des masses germinatives, car on en rencontre toujours quelques-unes qui ont conservé, encore adhérentes, des portions de filaments mycéliens qu'elles émettent.

Il n'y a donc pas bactériolyse dans ce cas; il y a accélération d'un phénomène normal de l'évolution des vibrions.

2° Dans le sang d'un typhique, les bactéries continuent à se développer, bien qu'il contienne les éléments de la réaction de fixation du complément, c'est-à-dire les éléments nécessaires à l'action bactéricide, sensibilisatrice et complément. Ce fait est commun à d'autres maladies, on le sait. On sait, en plus, que la vitalité des bactéries n'est nullement atteinte dans le sang des animaux puisque, d'abord, elles y pullulent, et que, d'autre part, elles végètent activement dans d'autres milieux de culture in vitro, quand on les y transporte.

Si l'expérience de Pfeiffer est réalisée avec le bacille d'Eberth au lieu du vibrion cholérique, on voit qu'il ne change pas de forme et s'agglutine; or ce phénomène n'est pas de nature bactéricide; c'est au contraire un phénomène *accélérateur de l'évolution;* c'est donc un phénomène accroissant la vitalité de l'élément pathogène.

L'existence d'un pouvoir bactéricide du sang est, en somme, une hypothèse suggérée et basée, principalement, par les premières expériences de Büchner sur l'alexine et par une assimilation des bactéries aux hématies, celles-ci étant désorganisées dans un mélange de sensibilisatrice et de complément actif.

Il a été exposé que les expériences de Büchner ne démontrent nullement l'existence d'un pouvoir bactéricide dans le sérum et encore moins dans le sang circulant.

Quant à l'assimilation des bactéries aux hématies, elle est inexacte, parce que, dans ces dernières, existent deux choses : 1° la moisissure qui les constitue et qui est capable de se multiplier en formant des bactéries;

2° l'organisation de cette moisissure en hématies. Ce que détruit l'hémolyse spécifique par un sérum, ce n'est pas la moisissure, c'est seulement son organisation. *Si l'on examine à un fort grossissement un liquide d'émulsion d'hématies en voie d'hémolyse ou hémolysées, on y trouve un grand nombre d'éléments constituants de l'hématie en voie de végétation.*

Rappelons maintenant les résultats acquis précédemment dans une étude des sensibilisatrices. La sensibilisatrice se confond avec l'agglutinine; c'est un même corps, du type de la fibrine, qui possède les deux propriétés; la sensibilisatrice, comme le fibrinogène et la fibrine, possède une vive affinité pour la portion acide de la molécule des lécithines; c'est cette affinité qui détermine l'hémolyse des globules sanguins.

Le fait qu'une sensibilisatrice ne se fixe que sur l'élément qui a déterminé sa formation *prouve qu'elle est liée spécifiquement à cet élément* et est formée par lui et non par l'organisme. L'agglutination s'effectue spontanément dans les cultures in vitro aussi bien qu'après addition de sérum agglutinant. La sensibilisatrice ne pouvant exercer aucune action sans la présence du complément, et le complément n'existant pas dans le sang circulant, il en résulte que l'hypothèse d'une réaction organique, créant la sensibilisatrice en vue de la destruction des bactéries, repose sur une base inexacte.

Il a été démontré plus haut, en effet, que la fixation du complément sur les bactéries sensibilisées non seulement ne favorise pas leur destruction, mais, au contraire, accélère leur évolution. Il en est ainsi parce que la sensibilisatrice est une substance formée par toute culture bactérienne et indispensable à son développement. Comme dans toute culture bactérienne, il existe normalement, dans tout organisme animal, une sensibilisatrice qui est en même temps agglutinine : c'est la fibrine du sang.

En quoi consiste l'immunité ?

Nous venons d'examiner successivement tous les faits sur lesquels est basée l'explication actuelle de l'immunité. Nous avons vu :

1° Que le sérum ne possède pas de propriété bactéricide, mais seulement une propriété empêchante et que le sang circulant ne possède aucune de ces deux propriétés.

2° Que la phagocytose n'est pas un phénomène de défense, mais au contraire un phénomène normal de l'évolution des bactéries et le phénomène déterminant la formation des leucocytes.

3° Que les antitoxines ne sont pas des corps destructeurs des toxines au vrai sens du mot; elles accélèrent au contraire leur évolution en modifiant leur état morphologique.

4° Que les sensibilisatrices ne sont ni des lysines ni des corps bactéricides; elles agissent au contraire sur les bactéries en accélérant leur évolution.

Une sensibilisatrice est la fibrine de la culture bactérienne de l'antigène et elle est formée par l'antigène lui-même. L'action simultanée d'un tel anticorps dit immunisant et de complément frais, sur la bactérie antigène, ne lui cause pas le moindre dommage.

Quand un agent infectant a envahi l'organisme, aucun des phénomènes de défense décrits jusqu'ici n'intervient donc pour l'en chasser; pratiquement, l'organisme ne détruit pas le germe infectant; quand celui-ci disparaît du sang sous la forme qui lui est connue (bacille ou microcoque), ce n'est pas par une réaction de l'organisme; c'est par le seul jeu de son évolution; il change de forme et passe à l'état mycélien dans les tissus.

A ce moment, c'est seulement la phase aiguë de la maladie qui est terminée; celle-ci persiste et se continue par la phase mycélienne.

L'immunité n'existe donc pas au sens absolu du mot pour cette maladie, puisque celle-ci est toujours en évolution.

Cependant, des faits indiscutables prouvent que la première atteinte de certains agents pathogènes exerce une protection contre une deuxième atteinte. C'est le cas, par exemple :

1° Pour l'inoculation de virus atténués tels que ceux du choléra des poules, du charbon, etc.

2° Pour l'inoculation du vaccin antivariolique.

3° Après une première atteinte par certaines maladies et au moins pour un certain temps (variole, varicelle, scarlatine, fièvre typhoïde, etc.).

Dans ces cas, puisqu'il existe un phénomène protecteur avéré, en quoi consiste-t-il ?

Pour s'en rendre compte, il était nécessaire de savoir que les maladies aiguës, les fièvres éruptives, par exemple (variole, varicelle, scarlatine, rougeole, etc.), considérées comme guéries quand les accidents aigus ont disparu, comprennent en réalité deux phases : l'une aiguë, courte et connue qui est la phase bactérienne; l'autre, chronique, longue, inconnue jusqu'ici pour de nombreuses maladies, *bien que ses symptômes*

n'aient pas échappé aux cliniciens ; c'est la phase mycélienne, dont les accidents tardifs ont été attribués *à l'action persistante de toxines imprégnant les organes ;* en réalité, c'est le mycélium de l'agent pathogène qui les envahit. L'agent pathogène persiste dans l'organisme en constituant une mycose, soit passagère, soit permanente comme la syphilis; il est à croire, à en juger par la durée des mycoses vaccinale, variolique et syphilitique, que la plupart sont de très longue durée.

Examinons maintenant les phénomènes qui accompagnent l'inoculation des virus atténués ou de la vaccine, ou l'infection par des agents pathogènes extérieurs.

Dans le cas d'inoculation d'un virus atténué par la chaleur, par exemple, il ne se produit qu'une faible réaction au lieu et place des phénomènes aigus qui suivent l'inoculation du virus possédant toute son activité; mais les phénomènes déterminés par l'injection ne se bornent pas à cette constatation; l'agent virulent, atteint dans sa vitalité, *ne s'en développe pas moins dans l'organisme et y passe à l'état mycélien.*

Deux expériences simples permettent de se rendre compte facilement des phénomènes qui se développent dans l'organisme injecté.

La levure de bière et le lab-ferment, injectés sous la peau de la cuisse du cobaye, le tuent en dix à vingt jours environ. Si le produit injecté a été préalablement chauffé pendant trente minutes à 58°, l'animal meurt plus tardivement et présente une réaction beaucoup moindre après l'injection.

Il a été démontré, ailleurs, que les ferments ou enzymes sont constitués par des éléments figurés de la moisissure organique de l'animal ou du végétal dont ils proviennent, et qu'ils ont une activité pratiquement inépuisable parce qu'ils végètent et se multiplient. Un ferment chauffé à 58° pendant trente minutes perd son activité on le sait ; mais *cette perte n'est pas définitive.* L'activité du ferment reparaît après un temps variable (quatre à huit jours ou plus), si on le cultive dans le milieu nutritif qui lui convient; son activité végétative, atteinte par le chauffage, se rétablit progressivement; la levure de bière, qui perd par le chauffage à 58° le pouvoir de transformer le sucre en alcool, le récupère au bout de quatre à cinq jours si on la cultive sur gélose très sucrée (5 à 10 % de glycose et 5 à 10 % de maltose); l'odeur d'alcool qui se dégage du tube de gélose renseigne facilement sur le moment de la réapparition du pouvoir fermentatif.

De même, le lab-ferment chauffé trente minutes à 58° perd le pouvoir

de coaguler le lait; si on le cultive dans une solution stérilisée de lactose à 5 %, son pouvoir coagulant reparaît au bout de trois à quatre jours.

Il en est de même dans l'organisme; le virus chauffé ne détermine pas de phénomènes aigus parce que, son activité végétative étant atteinte, sa multiplication est lente; il atteint ainsi la phase mycélienne sans avoir pris un développement assez important pour provoquer les phénomènes accentués dus à la pullulation des éléments bactériens. Il n'en atteint pas moins la phase mycélienne qui s'établit dans tous les tissus, ce qu'il est facile de démontrer par la culture de la pulpe des organes de l'animal, poumon, foie, rate.

L'inoculation du virus chauffé développe donc la même protection que le virus non atténué, contre une infection ultérieure, parce qu'il a développé la phase mycélienne de la maladie.

Dans le cas de la vaccine l'inoculation ne provoque qu'une faible réaction, à la condition, on le sait, d'être pratiquée dans le derme et non dans le tissu conjonctif sous-cutané. Ce procédé réalise la dissémination très lente des zymospores de la vaccine et assure le passage à l'état mycélien *sur place :* la lenteur du développement des zymospores dans la totalité de l'organisme, *jusqu'au stade mycélien*, est assurée par la lenteur de diffusion des zymospores. Ici encore, il y a développement d'une phase mycélienne de longue durée. Après quatre à huit mois, j'ai retrouvé l'agent vaccinal dans le foie et la rate du lapin. Cette phase mycélienne dure, chez l'homme, autant que l'état vaccinal; il est démontré ailleurs qu'elle s'accompagne d'accidents dont quelques-uns ont pu être déterminés : les trichophyties, l'herpès circiné et le favus.

Dans le cas des autres maladies vaccinantes, il y a également développement d'une phase mycélienne dont l'existence est attestée par des troubles tardifs bien connus, qui surviennent après la guérison apparente (paralysies, maladie du foie, de l'appareil vasculaire, néphrites, etc., etc.).

Ces faits établissent que, dans tous les cas, l'état de protection conféré par la maladie *coïncide toujours avec le développement de sa phase mycélienne chronique dans l'organisme.*

Il n'est pas possible d'opposer à ce fait :

1° L'état de protection créé par une injection de sérum antidiphtérique a titre préventif; ce sérum contient les éléments de l'agent diphtérique; son injection développe la phase mycélienne diphtérique dans

l'organisme (vérification expérimentale chez le cobaye par culture de ses organes).

2° L'état de protection créé par des injections de toxine pratiquées chez les animaux. La toxine est constituée par des éléments figurés reproducteurs de l'agent pathogène; son injection à l'animal y développe intégralement cet agent; on peut le recueillir par culture des tissus.

Le sérum antidiphtérique provenant d'animaux immunisés par la toxine contient la moisissure diphtérique.

Ainsi, dans tous les cas, il y a coïncidence entre l'état de protection et le développement de la phase mycélienne de la maladie déterminée par l'agent pathogène.

Nous devons donc conclure que la protection ne constitue pas une immunité dans le vrai sens du mot, puisqu'elle ne peut exister que simultanément avec la phase mycélienne de la maladie.

Examinons maintenant le phénomène qui réalise la protection conférée par le développement de la phase mycélienne d'une maladie, le processus étant le même dans tous les cas, qu'il y ait eu une période aiguë bénigne (vaccination) ou grave (maladie contractée).

Il a été exposé antérieurement qu'il n'existe pas, en fait, de réaction de défense immunisante ayant pour effet de porter atteinte à l'activité végétative d'une moisissure pathogène dans l'organisme.

Les corps que l'on a considérés comme des anticorps immunisants, les sensibilisatrices ou antitoxines sont, au contraire, des substances *élaborées par les agents pathogènes eux-mêmes et indispensables à leur développement;* une sensibilisatrice, une antitoxine ou une agglutinine sont un seul et même corps très visqueux, agglutinant, fixant énergiquement les acides organiques (portion acide des lécithines et acides gras); ce corps est une fibrine dont les propriétés sont identiques à celles de la fibrine élaborée par la moisissure organique animale, corps extrêmement visqueux, agglutinant, qui forme le caillot du sang ou du plasma.

C'est cette substance qui provoque l'agglutination. Une culture passe d'autant plus vite au stade mycélien qu'elle forme plus rapidement des masses germinatives; elle forme plus vite ces masses si on lui fournit les matériaux propices à la formation de sa fibrine.

Or, une moisissure pathogène qui pénètre dans l'organisme une première fois trouve dans le sang un milieu favorable à son développement. Elle élabore sa fibrine dès le début de son développement, mais ne la

forme en forte quantité qu'à partir du moment où elle passe à la période mycélienne stable.

La même moisissure, pénétrant dans l'organisme une deuxième fois, y trouve sa fibrine toute formée, développée par les éléments qui y végètent déjà. Elle forme donc rapidement et sur place des masses germinatives, c'est-à-dire passe rapidement au stade mycélien. Elle ne développe pas de grandes quantités de zymospores dans le sang, parce que celles-ci sont agglomérées par la fibrine préexistante.

La preuve de l'accélération de l'évolution bactérienne est fournie par l'expérience de Pfeiffer (accélération évolutive des vibrions cholériques par l'immun-sérum cholérique). La preuve de l'agglomération rapide des éléments est fournie par l'action agglutinante des sérums.

Enfin la preuve du passage rapide de la culture à l'état mycélien est fournie par le phénomène de Koch; la deuxième injection bacillaire ne développe pas la même réaction que la première; la première injection détermine, du dixième au quinzième jour, la formation d'un nodule dur, l'ouverture au dehors d'un petit abcès et une ulcération consécutive persistante; les éléments de la deuxième inoculation *ne forment pas de nodule dur et développent, au bout d'un à deux jours,* une zone inflammatoire violacée qui se nécrose les jours suivants en déterminant seulement une ulcération superficielle qui guérit rapidement.

Ainsi donc, la culture injectée ne développe un nodule mycélien que du dixième au quinzième jour après la première injection, tandis qu'après la deuxième, l'évolution mycélienne a déjà commencé au bout d'un jour.

La signification particulière du phénomène de Koch réside non seulement dans la guérison rapide de la deuxième ulcération, mais surtout dans l'apparition presque immédiate de la réaction ulcérante après la deuxième injection; la gravité moins grande de la deuxième ulcération réside dans ce fait que l'évolution bactérienne des éléments injectés est très rapide et qu'ils passent presque immédiatement au stade d'agglomération et n'ont pas le temps de se multiplier en grand nombre avant d'y passer, parce qu'ils trouvent la matière agglomérante sur place et toute formée. La preuve de la faible multiplication des éléments après l'injection et de leur passage immédiat à l'état mycélien, est fournie par le rapport entre les masses de tissu induré (l'induration est rigoureusement la zone du développement mycélien) dans les deux cas; il y en a très peu dans le deuxième cas et le nodule fait défaut.

Enfin une autre preuve directe et décisive du fait est constituée par l'effet du pouvoir agglutinant ou précipitant du sérum de l'animal malade ou préparé sur une culture de l'antigène in vitro. *L'examen microscopique de cette culture, à divers intervalles, montre qu'il y a accélération de son évolution.*

Ainsi il n'y a pas le moindre doute à conserver : *Les éléments infectants qui pénètrent une deuxième fois chez un animal déjà porteur de l'infection sous la forme mycélienne s'agglomèrent sur place et y passent rapidement à l'état mycélien avant d'avoir pu se multiplier notablement sous la forme bactérienne. La nouvelle végétation mycélienne n'a pas d'effet nuisible parce que l'animal possède déjà cette végétation étendue à tout l'organisme ;* le phénomène a lieu ainsi parce que les nouveaux éléments infectants trouvent sur place, préexistante, leur matière hyaline (sensibilisatrice et agglutinine) qui provoque leur agglomération.

La matière hyaline ou fibrine préexistante de l'élément infectieux étant fabriquée par lui-même, l'agglomération rapide qui constitue le phénomène d'immunité ou de protection n'est donc pas un phénomène de défense de l'organisme ; c'est un phénomène qui n'a de rapport qu'avec l'évolution de l'agent infectieux.

Ce déterminisme entraîne des conséquences importantes :

La première est que, puisque l'état de protection ou immunité résulte de l'établissement de la phase mycélienne de la maladie et ne peut pas exister sans elle, on ne peut pas, *par conséquent, immuniser contre les accidents de cette phase.* Ceci explique pourquoi le sérum antidiphtérique ne met pas à l'abri des accidents tardifs (ceux de la phase mycélienne) de la diphtérie.

D'autre part, il résulte également de ce fait qu'il est impossible d'immuniser contre les maladies dont la phase mycélienne constitue la seule période dangereuse, comme la syphilis, par exemple.

Il n'est pas plus possible d'immuniser contre une maladie, qui, outre une phase mycélienne sérieuse, présente des retours spontanés à la période bactérienne, puisque la phase mycélienne existante n'a pas réalisé elle-même la protection du malade contre une nouvelle phase bactérienne; le paludisme est le type de ce cas.

La tuberculose et le cancer sont des maladies graves par leur période mycélienne. Pour cette raison, elles ne sont pas justiciables d'un procédé d'immunisation ; *mais elles ne le sont pas surtout parce qu'elles sont causées par une déviation de la forme végétative de la moisissure organique spéci-*

fique de l'organisme malade, et qu'il ne peut être question d'immuniser un animal contre sa propre moisissure organique ou même contre une de ses formes végétatives anormales.

Enfin, il est toute une autre série de maladies de l'homme et des animaux qu'on a attribuées au développement d'espèces bactériennes et qui ne rentrent pas non plus dans le cadre des maladies vaccinantes, *parce que les espèces bactériennes observées sont formées par la moisissure organique elle-même. Il est en effet démontré ailleurs que, chez un être vivant, animal ou végétal, la moisissure organique peut, si elle est placée dans des conditions défavorables, se transformer spontanément en une culture bactérienne.*

Dans ce groupe de maladies rentrent la pneumonie, les congestions pulmonaires, dites idiopathiques, certaines maladies des organes, foie, rein, centres nerveux, appareil vasculaire, les lésions des organes caractérisées par la végétation du bacillus coli, forme segmentaire de la moisissure organique de l'homme, les ulcérations des muqueuses présentant l'association fusiforme-spirille, qui sont également des éléments segmentaires de la moisissure organique de l'homme..., etc.

Il n'y a donc que les maladies réellement infectieuses, à germe hétérogène, où la protection puisse être réalisée, contre la période aiguë seulement, par le développement de la phase mycélienne constituant la vaccination.

***

Les faits exposés conduisent aux conclusions suivantes :

1° L'immunité n'existe pas; on ne peut pas appeler immunité un état créé par le développement et la persistance de la maladie contre laquelle on veut vacciner.

2° La vaccination confère la maladie contre laquelle elle est dirigée; l'agent pathogène de cette maladie s'établit dans l'organisme sous la forme mycélienne et y détermine une mycose de longue durée; la conservation de l'état vaccinal est lié à la persistance de cette mycose.

3° La vaccination confère une protection contre la phase aiguë, bactérienne, de la maladie, mais non contre les accidents de la phase mycélienne puisqu'elle les développe elle-même.

4° La protection réalisée par la vaccination au prix d'une mycose de longue durée ne résulte pas d'un phénomène de défense de l'organisme; elle résulte uniquement du développement de la phase mycélienne de la

maladie et de la présence, dans le sang, les humeurs et les tissus, de la matière hyaline que la moisissure pathogène élabore elle-même pour son évolution. Cette matière hyaline, ou fibrine de l'agent pathogène, est le corps qu'on a appelé sensibilisatrice, agglutinine, précipitine.

5° La protection est efficace à l'occasion d'une deuxième infection, parce que les éléments bactériens infectants, étant en présence de la matière hyaline toute formée, passent rapidement au stade mycélien; la phase bactérienne est donc courte et peu développée.

6° Il est impossible de vacciner contre les maladies dont la phase grave est la phase mycélienne : syphilis, paludisme, cancer, tuberculose.

7° Il est impossible de vacciner contre les maladies dont l'agent actif est une forme végétative de la moisissure organique du sujet atteint : cancer, tuberculose et toutes les maladies autogènes.

II. Le traitement sérothérapique dans les diverses maladies et la vaccination préventive.

Il est nécessaire de rappeler d'abord la distinction qu'il faut établir entre les maladies autogènes de la moisissure organique de l'animal contre lesquelles il apparaît que la sérothérapie et la vaccination sont impuissantes, et les maladies déterminées par les agents pathogènes hétérogènes.

Sérothérapie et vaccination dans les maladies dont l'agent pathogène est hétérogène.

Des études qui précèdent, on peut conclure, au point de vue du traitement curateur des maladies déterminées par des germes hétérogènes :

1° Que le traitement sérothérapique ne peut avoir d'effet que sur la phase aiguë, bactérienne, d'une maladie, et qu'il agit en accélérant l'évolution de la culture bactérienne et son passage à la phase mycélienne.

2° Que le traitement sérothérapique, n'ayant pas d'effet sur la phase mycélienne, est par conséquent inefficace dans toute maladie constituée presque uniquement par une phase mycélienne de très longue durée comme la syphilis.

On doit considérer que, pour les maladies dont la phase aiguë est en général bénigne, telles que la rougeole, la varicelle, la scarlatine, etc., il ne convient pas de faire intervenir le traitement sérothérapique :

1° Parce qu'il ne met pas à l'abri des accidents de la phase mycélienne.

2° Parce qu'un léger bénéfice ne serait obtenu dans la phase aiguë de la maladie qu'au prix du développement de la mycose de la moisissure organique du cheval (ou d'un autre animal, selon l'origine du sérum).

Pour les maladies dont la phase aiguë est très dangereuse, il ne fait aucun doute que, au prix même de la mycose de la moisissure organique du cheval, il convient d'employer le traitement sérothérapique curateur; dans la balance des risques courus par le malade, le minimum correspond à l'application du traitement sérothérapique.

Par contre, dans la phase mycélienne de toute maladie et notamment dans les maladies constituées par une phase mycélienne grave et longue, telles que la syphilis, le paludisme, le traitement sérothérapique est contre-indiqué parce que, d'après les faits exposés jusqu'ici, *il favorise le*

développement mycélien. En effet, la substance qui, dans le sérum curateur, exerce un effet favorable dans la période aiguë, *en accélérant le passage à la phase mycélienne, est la matière hyaline (sensibilisatrice, agglutinine), élément formateur du mycélium de la moisissure pathogène.* Il faut donc s'en abstenir parce qu'*il est impossible d'empêcher, par le traitement sérothérapique, le développement d'une moisissure pathogène à l'état mycélien dans l'organisme animal.*

Si le sang d'un sujet humain syphilitique, inoculé à un autre, lui confère la syphilis et non l'immunité, comment le sérum d'un animal inoculé pourrait-il contenir des éléments curateurs ou vaccinants qui ne se forment pas dans le sang de l'homme ? Le traitement de la syphilis par la sérothérapie est, de toute évidence, impuissant contre les accidents graves de cette maladie (accidents secondaires et tertiaires de nature mycélienne) et *ne pourrait être qu'aggravant.*

Sérothérapie préventive.

La sérothérapie préventive expose le sujet injecté aux deux mycoses que peut lui conférer le sérum préventif. L'application de ce procédé doit donc dépendre du résultat d'une balance entre les risques ou inconvénients de la maladie contre laquelle on veut protéger et les inconvénients des mycoses que le sujet est certain de contracter. L'injection préventive du sérum, faite comme règle constante, est certainement une faute si, tenant un sujet en observation, on peut commencer le traitement curateur au premier signe d'infection.

Vaccination préventive.

La vaccination protège contre la période aiguë d'une maladie et développe, dans l'organisme, le mycélium de la moisissure pathogène; il en résulte que, si la gravité d'une maladie est attachée uniquement à la phase mycélienne, la vaccination est contre-indiquée parce qu'au lieu de vacciner elle conférera la maladie avec toute sa gravité; il en est ainsi, par exemple, pour la syphilis et le paludisme. On conférera la maladie même avec un virus atténué par chauffage, par exemple, parce que, comme on l'a vu antérieurement, l'activité végétative d'un virus, atténuée par le chauffage à 57 ou même 70°, reparaît au bout d'un certain temps.

La vaccination n'est donc concevable que pour les maladies qui, ayant une phase aiguë grave, ont une phase mycélienne peu dangereuse.

Si l'inoculation de deux germes pathogènes différents, la vaccine et la syphilis, paraît avoir des effets si différents, c'est uniquement en raison du caractère différent des deux maladies, l'une, la vaccine, ayant une période aiguë fébrile et une période mycélienne qui paraît peu grave en général, l'autre, la syphilis, ayant une période aiguë nulle ou insignifiante et ayant une période mycélienne grave. En réalité, l'inoculation a un effet identique dans les deux cas ; seulement, dans l'une, elle confère une phase mycélienne inaperçue parce que c'est le caractère de la maladie et, dans l'autre, une phase mycélienne grave. Dans l'un et l'autre cas, l'existence de la phase mycélienne protège contre un deuxième développement de la phase aiguë, c'est-à-dire de l'éruption variolique ou du chancre avec son acuité première.

En raison de la mycose de longue durée que la vaccination détermine, ce procédé n'est évidemment pas le meilleur pour réaliser la protection de l'homme ou des animaux.

Le procédé de choix consisterait à injecter une forte dose de la matière hyaline agglutinante spécifique de l'agent pathogène totalement privée d'éléments reproducteurs. L'injection de cette matière hyaline serait non seulement protectrice ou immunisante pendant un certain temps, mais elle aurait également un puissant pouvoir curateur car, en raison de sa présence chez le sujet infecté, l'agglutination des éléments reproducteurs de l'agent pathogène serait réalisée rapidement, et l'évolution de la phase bactérienne notablement raccourcie en même temps que l'intensité de ses phénomènes aigus serait amoindrie en raison de l'agglutination des zymospores.

Avec ce procédé, la protection ne serait que de courte durée, mais pourrait être renouvelée sans inconvénient, un produit dépourvu totalement d'éléments figurés et vivants n'étant pas anaphylactisant.

D'après ces faits, on peut poser en principe :

1° Que la vaccination, comportant nécessairement le développement de la phase mycélienne de la maladie chez le sujet vacciné, il convient de s'adresser, pour la pratiquer, à une culture atténuée qui ne confère que la mycose nécessaire; un sérum ou un autre produit retiré de l'animal confère, en plus, une deuxième mycose nuisible et inutile à la vaccination.

2° *Il n'est possible de vacciner que contre la phase bactérienne ou aiguë des maladies*; il ne convient de vacciner que contre les maladies à phase aiguë dangereuse et présentant des risques assez élevés de contagion, en

raison de la tare que la phase mycélienne vaccinante confère à l'organisme immunisé.

3° *Il est impossible de vacciner contre la phase mycélienne des maladies puisque la vaccination consiste précisément à développer cette phase ;* il est donc impossible de vacciner contre les maladies dont la gravité est attachée à la phase mycélienne, telles la syphilis et le paludisme. *Dans ces maladies, la vaccination conférera la maladie elle-même.*

Sérothérapie dans les maladies autogènes de la moisissure organique de l'homme et des animaux.

La moisissure organique de l'homme se présente, dans les organes et tissus, sous la forme mycélienne organisée. Partout existent, en quantité innombrable, des granulations sporulaires très fines (0,2 à 0 μ 8) animées du mouvement brownien dès qu'elles sont libres : ce sont les zymo spores de la moisissure, qui constituent également les corpuscules désignés mitochondries. Dans le sang, la lymphe, existent normalement des zymospores, spores et des éléments bactériens hyalins et basophiles en voie de multiplication incessante; les éléments bactériens basophiles ou les granules de 0 μ 8 à 1 μ, auxquels ils donnent naissance, sont les éléments principaux qui, par leur agglomération aux masses germinatives (leucocytes), apportent le protoplasme basophile qui en constitue le noyau.

La moisissure organique forme donc normalement des éléments bactériens, comme toute moisissure. Quand elle est soumise à des conditions anormales, elle peut, en tout point de l'organisme, se transformer en une culture bactérienne anormale. *Cette culture bactérienne peut se transformer en une forme mycélienne anormale, différente du type de la moisissure organique spécifique, et dont la végétation autonome ne sera plus soumise aux lois du développement organique, bien qu'elle ait conservé avec la moisissure organique le lien spécifique d'origine.*

Le traitement des maladies de la moisissure organique des animaux ne peut donc pas rentrer dans les règles établies pour le traitement des maladies causées par des moisissures hétérogènes.

Une maladie caractérisée par la présence de la culture d'une forme bactérienne spéciale de la moisissure organique, une forme coli, par exemple, ne pourrait être traitée sans danger par un sérum de cheval ayant reçu ce bacille ou sa toxine en injection, car ce sérum pourrait agir

dans l'organisme, non seulement sur le bacille de forme coli, *mais sur d'autres éléments de l'organisme qu'il risquera d'agglutiner en déterminant une réaction anaphylactique dangereuse.*

La preuve de cette affirmation est contenue dans le fait que la culture bactérienne, développée dans le sang d'un animal à la suite d'une injection de globules sanguins, détermine la formation de matière hyaline de la moisissure antigène (sensibilisatrice, agglutinine) qui agglutine les globules sanguins frais, normaux, de même espèce.

Dans le traitement des maladies autogènes de la moisissure organique de l'homme, il faut donc prendre en considération :

1° L'impossibilité d'empêcher le développement mycélien d'une moisissure pathogène hétérogène dans l'organisme et, encore plus, de provoquer sa régression par la sérothérapie.

2° La possibilité de favoriser au contraire ce développement mycélien par l'injection du sérum d'un animal dit immunisé; l'anticorps ou sensibilisatrice contenu dans ce sérum est la substance mère du protoplasme de la moisissure (substance hyaline, sensibilisatrice et agglutinine); ce sérum contient en outre des zymospores de la moisissure pathogène.

3° L'impossibilité, encore plus grande, d'agir sur la phase mycélienne d'une maladie dont l'agent est une forme végétative de la moisissure organique spécifique; le cancer et la tuberculose, par exemple.

4° L'impossibilité d'agir sur toute autre maladie autogène de la moisissure organique spécifique en raison du lien spécifique qui existe entre les éléments anormaux (bactérie ou moisissure) constatés dans les lésions et ceux de la moisissure organique normale.

Ces principes, établis progressivement dans cet ouvrage par le déterminisme des divers phénomènes qui avaient pu faire croire à des réactions actives de défense ou d'immunité dans l'organisme, trouvent intégralement leur confirmation dans les résultats des essais de traitement de la tuberculose qu'on trouvera résumés et exposés dans l'ouvrage de A. Calmette[1].

Notons d'abord :

1° Que les bacilles tuberculeux humains et bovins sont respective-

1. A. Calmette, *l'Infection bacillaire et la Tuberculose*, 1920.

ment un élément de segmentation bacillaire d'une forme anormale, pathologique, de la moisissure organique de l'homme ou du bœuf.

2° Que si la tuberculose peut être une maladie contractée par infection, elle est probablement, dans un grand nombre de cas, chez l'homme, une maladie *spontanée* (prétuberculose) résultant de la transformation de la moisissure organique en une forme anormale sous l'influence de causes défavorables.

Il a été établi par les recherches de nombreux auteurs, dont les résultats sont concordants :

1° Qu'il se forme des anticorps dans le sang des tuberculeux.

2° Que le taux des anticorps, nul ou faible au début de l'infection, s'accroît à mesure que la maladie évolue.

3° Que les anticorps disparaissent à la fin quand la mort est proche.

De ces faits, A. Calmette[1] conclut :

1° *Que l'élaboration des anticorps par l'organisme tuberculisé indique toujours une forme évolutive de la maladie.*

2° *Qu'en effet, des injections répétées de tuberculine, de bacilles vivants ou morts ou de leurs extraits aggravent les lésions tuberculeuses et, malgré cette action défavorable, augmentent la richesse du sérum en anticorps.*

3° *Qu'on ne saurait donc considérer les anticorps comme les éléments essentiels de la défense contre l'infection tuberculeuse et qu'ils paraissent n'être que les témoins des réactions cellulaires contre les produits toxiques excrétés par les bacilles ; qu'ils ne neutralisent pas ceux-ci.*

La signification de ces faits est la suivante :

1° La proportion d'anticorps s'accroît parallèlement à l'amplitude de la végétation de la moisissure tuberculisante.

2° L'accroissement de la proportion d'anticorps est un signe d'aggravation de la maladie parce qu'il indique un accroissement de végétation de la moisissure tuberculisante.

3° Les anticorps ne sont pas multiples; il n'y en a qu'un, la matière hyaline qui est en même temps sensibilisante, agglutinante et précipitante et qui est la substance formatrice du protoplasme mycélien de la moisissure tuberculisante; étant élaborée par les zymospores de celle-ci et pour son développement, c'est pour cette raison que sa proportion est en rapport uniquement avec la végétation de la moisissure et sans rap-

1. A. Calmette, *l'Infection bacillaire et la Tuberculose*, p. 505-508, 1920.

port avec une réaction de défense de l'organisme, celui-ci ne participant pas à sa formation.

Nous sommes autorisés à conclure ainsi parce que la nature et le rôle de la matière hyaline qui constitue l'anticorps (à la fois sensibilisatrice, agglutinine et précipitine) ont déjà été déterminés antérieurement.

Les anticorps que contient le sang des tuberculeux peuvent-ils nuire à l'évolution du bacille de la tuberculose ? Nous avons déjà déterminé, en étudiant l'action de l'anticorps ou matière hyaline que contient le sérum antidiphtérique, *que, loin de nuire au bacille diphtérique, cette substance favorise et accélère au contraire son développement.*

F. Meyer a préconisé, comme traitement de la tuberculose, l'injection aux malades de doses progressivement croissantes de bacilles sensibilisés par leur séjour dans un sérum antituberculeux. Chez des animaux sains, traités par ces bacilles sensibilisés, la résistance à l'infection tuberculeuse serait telle que celle-ci évoluerait six à huit fois plus lentement que chez les témoins. A. Calmette contrôlant ce fait a vu, au contraire, que les animaux sains ainsi traités *devenaient souvent plus vite et plus gravement tuberculeux que les témoins.* Le résultat obtenu par A. Calmette trouve son explication dans le fait que la sensibilisation des bacilles consiste à leur ajouter la substance hyaline (anticorps contenu dans le sérum) qui favorise et accélère leur évolution ; c'est donc là une condition d'aggravation de la tuberculose.

De ces faits, il résulte que :

Puisque la substance hyaline est l'anticorps que la moisissure tuberculisante élabore chez un animal pour son propre développement et qu'elle ne fait qu'aggraver la maladie, il paraît évident que celle qu'on développera dans le sérum d'un animal *qu'on croit immuniser* exercera le même effet chez le malade auquel on injectera ce sérum.

En effet, A. Calmette, étudiant l'action thérapeutique des sérums contenant des anticorps a constaté[1] : « *Que parfois ceux d'entre eux qui sont les plus riches en anticorps hâtent l'évolution de la maladie au lieu de la retarder* ».

Plus loin, A. Calmette conclut ainsi :

« En cherchant à traiter les malades par des injections de sérum plus ou moins riches en anticorps, en agglutinines, en précipitines, etc., on fait vraisemblablement des efforts tout à fait vains ; car, *si riches que*

1. A. Calmette, *l'Infection bacillaire et la Tuberculose*, p. 564 et 565.

puissent être en ces diverses substances les meilleurs sérums actuellement connus, aux doses auxquelles on les injecte, ils n'ajoutent presque rien aux quantités normalement beaucoup plus considérables d'anticorps, d'agglutinines, etc., que renferme la masse du sang des malades eux-mêmes ».

De cette action nuisible des sérums antituberculeux, qui doit en faire proscrire l'emploi, il ne faut pas conclure à une contradiction avec l'effet favorable réel d'un sérum antidiphtérique ou antitétanique. *Un sérum thérapeutique exerce sur la phase aiguë d'une maladie un effet favorable au malade parce qu'il la raccourcit en accélérant l'évolution bactérienne ; il exerce sur la phase mycélienne un effet nuisible au malade parce qu'il favorise le développement mycélien.*

Or la diphtérie est une maladie *à phase aiguë beaucoup plus dangereuse que la phase mycélienne*, tandis que la tuberculose est plus grave *par la phase mycélienne qui détruit les organes* que par la ou les multiples phases bactériennes qu'elle présente.

Il n'y a donc aucune contradiction entre l'effet d'un sérum antidiphtérique et celui d'un sérum antituberculeux; *dans les deux cas, le sérum agit exclusivement sur l'évolution de la moisissure pathogène et d'une manière identique.*

Impossibilité de la vaccination contre les maladies autogènes causées par une déviation anormale de la moisissure organique spécifique.

La moisissure organique de l'homme peut subir de multiples transformations qui constituent les maladies autogènes des centres nerveux, du poumon, du foie, des reins, du sang, des maladies de la nutrition (diabète, obésité, etc.) et surtout les deux maladies les plus redoutables : la tuberculose et le cancer.

La transformation de la moisissure organique en une forme végétative mycélienne anormale constitue une mycose.

Il tombe donc sous le sens qu'une vaccination empêchant la moisissure organique de se transformer en toute forme végétative mycélienne anormale n'est pas possible, puisque la protection résulte précisément du développement de cette mycose; il ne serait pas possible non plus de provoquer chez un sujet huit ou dix mycoses vaccinantes pour le protéger, car la moisissure organique spécifique peut végéter sous au moins huit à dix formes gonidiennes différentes.

Il existe cependant des cas de tuberculose provoqués par la végéta-

tion d'une moisissure spécifiquement différente de la moisissure tuberculisante humaine, par exemple, la tuberculose bovine.

Cette distinction, qui est importante au point de vue de l'étiologie de la maladie, n'entraîne pas de conséquences au point de vue de la possibilité de vaccination. La tuberculose d'origine bovine étant une maladie à phase mycélienne dangereuse, on ne peut pas vacciner contre elle.

Ce qui a pu faire croire à la possibilité de vaccination contre la tuberculose est le fait observé par Marfan : la résistance à l'infection tuberculeuse que paraissent posséder les sujets qui ont été atteints, pendant l'enfance, d'adénites tuberculeuses suppurées du cou et guéris sans autres lésions; les autres lésions ganglionnaires, les pleurésies de l'enfance protégeraient également.

Si ce fait est exact, la protection résulterait, d'après ce que nous avons vu plus haut, de la persistance du mycélium de la moisissure tuberculisante vivante dans l'organisme. Il en résulterait que le procédé de vaccination contre la tuberculose ne serait plus à chercher; il consisterait à infecter, chez les enfants, un ganglion éloigné avec du pus d'adénite tuberculeuse.

L'expérimentation de ce procédé est impossible chez les animaux parce que les conditions nécessaires sont irréalisables. En effet, il existe chez l'homme, dans le cas actuel, un lien spécifique entre sa moisissure organique et la moisissure tuberculisante, et ce lien n'existe plus chez les animaux inoculés.

Une expérience de vaccination ne pourrait vraisemblablement être tentée avec succès chez un animal que par inoculation de la moisissure tuberculisante dérivant, par transformation, de sa propre moisissure organique, et que si elle était faite dans des conditions très différentes de celles qui ont été réalisées jusqu'ici. En effet, on a considéré jusqu'ici que la tuberculose ne peut être contractée que par infection, ce qui est évidemment une erreur, puisque le virus tuberculeux bovin étant une forme végétative de la moisissure organique du bœuf, il provient nécessairement d'une transformation spontanée de cette moisissure. Il est donc nécessaire de déterminer, d'abord, la proportion relative des cas de tuberculose spontanée et des cas de tuberculose par infection, puis de démontrer, dans une expérience de vaccination, qu'elle empêche la naissance spontanée de la moisissure tuberculisante dans le poumon, chez un animal placé dans les conditions où ce développement spontané s'effectue habituellement.

Nous sommes amenés, naturellement, à analyser les conditions dans lesquelles ont été faites les expériences de bovo-vaccination de Von Behring et à dégager leur signification. Prenons pour type d'expérience, par exemple, celle qui a été faite par Vallée et Rossignol *(Soc. de Méd. Vétérinaire*, 31 octobre 1906). Il y a lieu de remarquer, dans cette expérience :

Que le procédé de bovo-vaccination de Behring utilisait une culture de tuberculose humaine, spécifiquement différente de la tuberculose bovine. C'était donc un germe hétérogène que l'on inoculait aux animaux, et on peut prévoir, à priori, que les germes d'origine humaine ne devaient pas développer des substances qui puissent atteindre des germes d'origine bovine.

C'est donc seulement un vaccin d'origine bovine qui pourrait vacciner contre la tuberculose bovine.

L'épreuve des animaux vaccinés était faite avec une culture virulente d'origine bovine, c'est-à-dire spécifiquement différente de la culture vaccinante qui était d'origine humaine. On a vu, jusqu'ici, que la seule influence qu'aurait pu exercer l'état vaccinal des veaux en expérience sur la culture d'épreuve *était l'agglomération rapide des germes inoculés et non pas leur destruction*. Or la culture vaccinante d'origine humaine avait développé dans le sang du sujet une matière hyaline qui ne pouvait pas agglutiner les éléments de la culture d'épreuve, d'origine bovine, c'est-à-dire spécifiquement différente. C'était donc un bacille d'origine humaine qui aurait dû être employé pour cette épreuve. Il résulte donc de ces observations, ainsi que des précédentes : 1° qu'une culture de tuberculose humaine ne paraît pas pouvoir exercer une action vaccinante contre les éléments contaminants de tuberculose bovine ; 2° qu'à plus forte raison, la vaccination par une culture de la tuberculose humaine ne peut pas empêcher la transformation spontanée de la moisissure organique du bœuf en moisissure tuberculisante.

Rappelons que Vallée et Rossignol conclurent de leurs expériences que :

1° La résistance assez nette que présentent les animaux vaccinés, à l'infection par voie veineuse, trois mois après la bovo-vaccination, s'épuise assez vite.

2° La résistance des sujets vaccinés à la contagion, telle qu'elle résulte du contact à l'étable avec des animaux porteurs de lésions ouvertes de tuberculose est peu marquée et ne se prolonge pas au delà de quelques mois.

Cette expérience a démontré en somme que les animaux n'étaient pas vaccinés.

Il manque d'autre part à l'épreuve un élément de contrôle essentiel : celui de la résistance des animaux au développement spontané de la tuberculose.

Il faudra donc, pour qu'une vaccination antituberculeuse ou anticancéreuse soit admissible et efficace :

1° Provoquer le développement d'une mycose tuberculeuse strictement localisée avec le virus tuberculisant dérivant de la moisissure organique du sujet vacciné.

2° Avoir la certitude que cette mycose ne subira pas, ultérieurement, une extension dangereuse et ne deviendra jamais active, et que le virus ne subira pas une transformation en d'autres formes pathogènes.

3° Démontrer que la vaccination protège, non seulement contre une inoculation d'épreuve avec une culture virulente, mais également contre la transformation spontanée de la moisissure organique en moisissure tuberculisante.

Ces conditions paraissent irréalisables.

Rappelons encore :

1° Qu'il paraît impossible de vacciner contre la tuberculose parce que c'est une maladie à phase mycélienne dangereuse et qu'on ne peut pas empêcher le développement mycélien d'une moisissure, même si elle est hétérogène.

2° Qu'il paraît bien impossible de vacciner contre les formes végétatives de la moisissure qui constitue l'organisme, et que la moisissure tuberculisante est une de ces formes.

3° Qu'il paraît impossible de vacciner contre la tuberculose parce qu'il s'agit souvent, non pas d'empêcher des germes infectants d'évoluer, mais d'empêcher la transformation spontanée de la moisissure organique en moisissure tuberculisante.

III. Traitement des maladies de l'homme par les agents physiques ou chimiques.

Chimiothérapie.

Cette méthode de traitement peut donner quelques succès dans des cas malheureusement assez rares; en effet, la nature de l'organisme animal rend impossible et illusoire le développement de la chimiothérapie pour les raisons suivantes :

1° Parce que le corps animal est constitué par une moisissure spécifique organisée.

2° Parce que, dans la moisissure organique, il faut distinguer : l'organisation de la moisissure, et la vitalité ou résistance de celle-ci, considérée dans sa forme non organisée ou ancestrale.

La moisissure ancestrale non organisée est très résistante à tous les agents et devient pathogène pour l'organisme sous cette forme; l'organisation est beaucoup moins résistante que la moisissure qui constitue l'organisme. La perte de l'organisation constitue la mort d'un tissu animal ou végétal; le tissu meurt bien avant que la moisissure ancestrale soit atteinte. Dans un tissu gelé, par exemple, les tissus meurent et se gangrènent, mais la vitalité de la moisissure constitutive ou ancestrale ne subit pas la moindre atteinte.

3° Parce que les moisissures hétérogènes non organisées paraissent en général aussi résistantes que la moisissure ancestrale non organisée des animaux; elles sont plus résistantes à l'action des agents physiques et chimiques que l'organisation de la moisissure spécifique constituant le corps animal.

De ces faits, il résulte qu'un agent physique ou chimique, agissant sur le corps animal infecté par une moisissure hétérogène et pathogène, détruira sûrement l'organisation, c'est-à-dire l'animal, avant d'atteindre la moisissure pathogène.

Dans la syphilis, il paraît que les agents chimiques exercent une action destructive ou au moins gênante sur la moisissure pathogène; cependant avant de tirer une conclusion certaine sur l'efficacité des médicaments anciens et nouveaux employés contre cette maladie, il importe de vérifier si, après leur emploi, la moisissure syphilitique est détruite.

En effet, le spirille de Schaudinn est bien un témoin de l'existence de la syphilis, mais n'en est pas l'agent pathogène; celui-ci est une moisissure dont le mycélium est couvert de spirilles : la moisissure ancestrale de l'organisme du singe (macaque). La disparition des spirilles ne signifie donc pas plus la guérison de la syphilis que la disparition du bacille de Kock signifie la guérison de la tuberculose. Ce qu'il faut vérifier, c'est la disparition de la moisissure syphilitique elle-même. D'autre part, cette moisissure végète sous de nombreuses formes gonidiennes autres que celle qui donne naissance aux spirilles, notamment sous les formes *Mucor*, *Penicilium*, *Aspergillus*, *Sterigmatocystis*. (Voir paragraphe « Syphilis »). Il faut donc tenir compte *également de la possibilité de transformation de la forme végétative en une autre qui ne donne plus naissance à des spirilles* ou qui en émet d'un type différent (forme *Aspergillus)*.

En somme, il y a peu à attendre de la chimiothérapie parce que, en règle générale, on ne peut pas détruire une moisissure infectante ou même simplement réduire son activité végétative sans détruire en même temps l'organisation de la moisissure spécifique, c'est-à-dire les tissus, et sans atteindre celle-ci elle-même.

Les mêmes phénomènes se retrouvent dans l'action des agents physiques. On trouvera démontré plus loin que le cancer est causé par la végétation d'une forme anormale de la moisissure organique; au fond, le cancer ne diffère pas essentiellement de la tuberculose. La moisissure organique en déchéance est déviée dans sa forme végétative; la forme nouvelle a une évolution indépendante de celle des tissus, vit à leurs dépens et les fait disparaître. La cause initiale du cancer est donc *la cause de déchéance* de la moisissure organique (traumatisme, inflammation prolongée, etc.).

Radiothérapie.

L'action des rayons X sur les tissus des radiographes nous fournit la démonstration de l'action des agents physiques. Ces rayons exercent une action nocive sur *l'organisation* de la moisissure spécifique, mais non sur la moisissure elle-même. L'organisation étant atteinte, la moisissure organique tend à reprendre le type ancestral et végète sous une forme nouvelle et indépendante qui constitue le cancer des radiographes. L'action destructive des rayons X est assez intense, puisqu'une seule application peut développer le phénomène inflammatoire appelé radiodermite. On sait que le radium exerce une action analogue.

Etant donnée cette action destructive sur l'organisation de la moisissure organique normale, mais non sur la moisissure elle-même, peut-on espérer une action efficace de ces agents dans le traitement du cancer ?

Il paraît impossible qu'on puisse obtenir un résultat autre qu'une modification végétative de la moisissure cancérisante *ayant pour effet de la rapprocher de la moisissure ancestrale non organisée ;* cet effet, qui peut paraître un avantage pendant que l'action thérapeutique s'exerce, est un désavantage à partir du moment où elle cesse en raison de l'évolution nouvelle et inévitable des éléments modifiés. *En aucun cas, on ne peut détruire ou tuer complètement la moisissure cancérisante* ni par un agent chimique ni par un agent physique; un vaccin ou un sérum thérapeutique ne l'empêche pas davantage d'évoluer.

CHAPITRE VII

MALADIES DES VÉGÉTAUX

L'étude de ces maladies nécessite la connaissance des multiples formes gonidiennes sous lesquelles une moisissure d'une même espèce peut se présenter et, notamment, la connaissance des multiples formes que peut prendre la moisissure organique constituant un végétal ou un animal, quand elle végète hors de son organisme. C'est donc par cette étude que débutera ce chapitre.

Nous procéderons ensuite à l'étude des questions ou maladies suivantes :

1° Etude de la symbiose des végétaux avec les champignons endophytes et des relations entre cette symbiose et la tuberculisation des végétaux.

2° Maladies bactériennes des végétaux. Etude de la pourriture humide, bactérienne, de la pomme de terre.

3° Etude des maladies de la pomme de terre provoquées, d'après les connaissances actuelles, par des champignons parasites, mildiou, pourriture brune, maladies du jaune, maladie des taches brunes. Maladies de cause encore inconnue, frisolée, enroulement, bigarrure, panachure, mosaïque.

4° Etude de la pourriture des fruits : pourriture de la pomme et de la poire et ses relations avec le *Monilia fructigena*. Pourriture de la prune et ses relations avec le *Monilia cinerea*.

5° Etude des maladies de la vigne : *Plasmopara viticola, Botrytis cinerea.*

6° Etude du meunier de la laitue.

7° Etude du parasitisme des *Urédinées :*

Puccinia malvacearum.

Puccinia glumarum.

Puccinia tritici.

8° Etude du parasitisme des *Ustilaginées : Ustilago aveni, Ustilago hordei, Tilletia tritici.*

9° Etude du parasitisme du *Nectria cinnabarina,* Chancre des arbres.

Multiplicité des formes gonidiennes d'une même moisissure.

Cette question est d'une importance capitale; si elle n'avait pas pu être résolue d'une façon satisfaisante, la plupart des recherches qui font l'objet de cet ouvrage seraient restées stériles ou leurs conclusions auraient paru entachées d'inexactitude.

Comment croire ou faire croire qu'un même germe pathogène peut se présenter à la fois sous la forme de culture bactérienne ou de moisissure de type *Mucor*, *Aspergillus* ou *Penicilium*, formes considérées actuellement comme des genres distincts ?

Comment étudier un germe pathogène si, l'injectant sous la forme bacillaire, on le retrouve sous la forme *Penicilium ?*

La pluralité des formes gonidiennes d'une même espèce n'est pas une notion nouvelle; elle a été introduite dans la mycologie par Tulasne qui a montré, par exemple, que l'*Isaria farinosa* est une forme gonidienne du *Cordiceps militaris*. Brefeld, Istwanffy et Johann Olsen ont montré que certaines espèces de *Basidiomycètes* peuvent donner naissance à des formes gonidiennes rappelant les *Botrytis* et les *Polyactis*.

De Bary a vu que les sclérotes du *Polyactis cinerea* peuvent donner naissance à cette forme gonidienne si on les sème sur du sable humide ou au *Peziza Fuckeliana* si on les enterre à un centimètre de profondeur dans le sable. Hamburg a observé la transformation en *Peziza cibarioïdes* des sclérotes d'un *Botrytis* végétant sur les graines de colza.

On verra dans cet ouvrage que cette pluralité des formes gonidiennes ou végétatives est beaucoup plus étendue qu'on le croyait; il est très facile par exemple, en effet, d'obtenir la transformation, en formes gonidiennes *Penicilium*, *Aspergillus*, *Monilia*, etc., des champignons supérieurs, des hyménomycètes par exemple, en cultivant sur un milieu nutritif approprié, soit leurs spores, soit le produit de raclage aseptique du tissu du pied ou du chapeau, ou en injectant ce produit de raclage au cobaye et en cultivant sur gélose la pulpe de ses organes.

Il ne s'agit pas, dans ce chapitre, de la transformation des tissus animaux ou végétaux en moisissures, mais du passage d'un type de moisissure à un autre, c'est-à-dire de la détermination des rapports qui existent entre les diverses formes gonidiennes *des moisissures*, telles que les formes *Penicilium*, *Aspergillus*, *Sterigmatocystis*, *Acremonium*, *Verti-*

cilium, *Sporothricum*, *Mucor*, formes que l'on a classées comme *genres* bien distincts.

Nous avons vu antérieurement qu'une culture bactérienne peut toujours être transformée en une moisissure ayant la forme d'un hyphomycète aérien. En opérant cette transformation, il arrive que l'on obtient dans une culture un *Aspergillus* et dans une autre un *Penicilium*. La même culture peut-elle donner naissance à deux formes gonidiennes différentes ? Ces deux formes peuvent-elles être transformées l'une en l'autre, le *Penicilium* en *Aspergillus* et réciproquement ?

Dès le début de mes essais de transformation *directe*, in vitro, des cultures bactériennes en hyphomycètes, j'obtins, d'une culture bactérienne de charbon *(Bacillus anthracis)*, deux formes gonidiennes différentes : une forme *Penicilium* et une forme *Aspergillus*.

J'obtins également, avec les cultures de bacille de Koch, trois formes gonidiennes : une forme *Penicilium*, une forme *Aspergillus* et une forme *Sporothricum*.

J'ai exposé précédemment comment je pus, par la méthode du passage des cultures dans l'organisme du cobaye, déterminer qu'il s'agissait là de formes gonidiennes multiples appartenant à une même espèce.

Ces faits furent contrôlés par une autre méthode : la transformation *directe, in vitro,* de formes gonidiennes en d'autres formes.

L'étude microscopique de certaines cultures, notamment de celles qui constituent les premières souches de transformation de cultures bactériennes en hyphomycètes et dont la forme gonidienne n'est souvent pas encore fixée en un type caractérisé, me permit d'observer les étapes du passage d'une forme gonidienne à une autre. Ces observations me permirent d'établir que *les diverses formes gonidiennes ne sont ni des genres ni des espèces, mais seulement des étapes de l'évolution d'une même culture d'hyphomycète, et que chaque forme gonidienne ne représente qu'un stade d'arrêt ou que la fixation provisoire de cette évolution.*

Les preuves de la multiplicité des formes gonidiennes d'une même espèce de moisissure sont donc fournies par trois ordres de recherches ou observations :

1° Par la transformation d'une forme gonidienne en une autre in vitro.

2° Par la transformation d'une forme gonidienne en une ou plusieurs autres par inoculation au cobaye et culture des organes de cet animal (poumon, foie, rate, ganglions).

3° Par l'observation microscopique des cultures.

1° Transformation directe d'une forme gonidienne en une autre in vitro.

Toute une série de démonstrations relatives à ce sujet a déjà été donnée dans un autre chapitre ; elle concerne la transformation de la forme végétative bactérienne des moisissures en une forme végétative d'hyphomycète aérien, affectant soit le type *Penicilium*, soit le type *Aspergillus* ou *Sporothricum*, etc.

En cultivant directement in vitro des formes gonidiennes des moisissures aériennes, j'ai pu obtenir les transformations suivantes :

A. Transformation directe de la forme levure (Saccharomyces) en forme Sporothricum et de celle-ci en Penicilium. Transformation de la forme Oïdium en type Aspergillus.

J'ai obtenu la première transformation à l'aide d'une culture de levure de bière sur gélose provenant du laboratoire de M. Sabouraut et à l'aide de levure de bière mise à ma disposition par M. Jenné, directeur de la brasserie de Sochaux à Montbéliard.

La levure de bière, cultivée en bouillon de viande de bœuf peptoné et glycosé à 1 pour 1000, conservé à la température ambiante, c'est-à-dire au voisinage de 18 à 20°, a donné en premier lieu un bouillon de culture trouble, puis a formé lentement un voile au bout d'une quinzaine de jours. Ce voile, reporté sur carotte, a donné naissance au bout de quatre ou cinq jours à une culture velue d'hyphomycète, un *Sporothricum ;* l'une des cultures de ce *Sporothricum* a donné naissance spontanément, au bout d'un mois environ, à une colonie de *Penicilium* (Fig. 1 à 6, pl. 306) qui est une forme gonidienne de la moisissure organique de l'orge.

J'ai obtenu, d'autre part, la transformation *directe* de la levure de bière en ce même *Penicilium*, sans passer par l'état de *Sporothricum*, en ensemençant sur crottin stérile un bouillon de culture de la levure de bière provenant du laboratoire de M. Sabouraut.

Ici, il ne peut pas subsister le moindre doute sur la liaison entre les formes *Saccharomyces*, *Sporothricum* et *Penicilium*, car la *culture de ce Penicilium sur gélose sucrée (10 % de maltose, 10 % de glucose) a conservé les propriétés fermentatives de la levure de bière et transforme le sucre en alcool.* La quantité d'alcool formée dans la culture est si notable qu'on en perçoit l'odeur très forte sans enlever le bouchon de coton du tube de culture. D'ailleurs, j'ai obtenu une autre confirmation de l'exactitude de

cette transformation par la méthode du passage de la levure dans l'organisme du cobaye; j'ai ainsi obtenu *la même forme Penicilium*, possédant les mêmes propriétés fermentatives que ci-dessus, et, en plus, la forme *Aspergillus* de la levure par la culture du poumon, du foie et de la rate du cobaye. La culture sur gélose sucrée de cette forme *Aspergillus ne transforme pas le sucre en alcool.*

Nous trouvons là l'explication d'un fait bien connu des brasseurs : la perturbation qui se produit dans la fermentation de la bière quand apparaît dans les cuves une culture nouvelle qu'ils appellent la *sarcine jaune*. Celle-ci est la transformation de la levure de bière en sa forme *Aspergillus*, dont la culture devient jaune foncé et qui ne possède plus la propriété de transformer le sucre en alcool; cette transformation paraît s'opérer surtout quand la température des cuves s'élève au-dessus de la température optima.

J'ai réalisé également la transformation en *Penicilium* d'une levure communément employée chez les boulangers pour faire lever la pâte du pain. Cette levure, étalée sur gélose très sucrée, m'a donné une moisissure de la forme *Penicilium*. La culture pure de ce *Penicilium* sur gélose sucrée dégage une forte odeur d'alcool, et, en plus, une odeur rappelant celle du pain sortant du four. La même forme *Penicilium* a été obtenue en faisant passer la levure par l'organisme du cobaye et en cultivant les organes de celui-ci sur gélose.

J'ai réalisé la transformation directe d'une culture de muguet *(Oïdium albicans)* originaire du laboratoire du Docteur Sabouraut en la cultivant sur jaune d'œuf; elle a donné naissance à une moisissure aérienne du type *Aspergillus*.

On peut conclure de ces résultats :

Que le genre *Saccharomyces* ainsi que les genres voisins *(Oïdium)* et les espèces qu'ils comprennent sont basés sur des caractères sans valeur spécifique ou générique, *la forme levure n'étant qu'un stade du développement, en milieux liquides ou semi-liquides, d'espèces de moisissures végétant sous plusieurs formes gonidiennes aériennes, notamment sous les formes Penicilium et Aspergillus.*

B. Transformation de la forme Mucor en forme Penicilium.

J'ai obtenu cette transformation dans les cultures de *Mucor* se développant sur la pulpe de cerveau, foie, rate, etc., cultivée sur gélose, d'animaux inoculés avec certains germes pathogènes.

Les premières souches de certaines espèces ont une tendance remarquable à passer au type *Penicilium* et y passent effectivement en donnant naissance, au milieu de la végétation du *Mucor*, à une ou deux colonies vertes qui s'étalent rapidement sur toute la surface du tube.

Cette tendance est telle que, quelles que soient les précautions qu'on prenne pour ensemencer seulement les fructifications terminales du *Mucor*, et même après plusieurs repiquages successifs, la transformation s'opère quand même; une colonie de *Penicilium* apparaît souvent dès le quatrième jour de la culture.

J'ai obtenu cette transformation rapide sur plusieurs espèces, notamment sur la forme *Mucor* d'un vibrion cholérique (vibrion de Bologne) et sur la forme *Mucor* de l'agent pathogène du typhus exanthématique. Ultérieurement, j'ai constaté le fait sur d'autres moisissures *(Botrytis cinerea, Bremia lactucæ)*, etc.

Je n'insisterai pas ici pour démontrer que le *Penicilium* obtenu est bien une transformation gonidienne du *Mucor*, car j'ai pu prendre *sur le fait la naissance du Penicilium, c'est-à-dire la première étape de la transformation.* La passage à la forme *Penicilium* s'opère par la naissance, *sur le mycélium même* du *Mucor*, de courtes hampes gonidiennes de *Penicilium*, portant des stérygmates émettant les premières spores qui seront l'origine de la première colonie de *Penicilium.* On peut trouver ainsi, *sur un même rameau mycélien, une fructification typique de Mucor* et une hampe gonidienne de *Penicilium* (Fig. 567, pl. 228).

Les figures 6, 7, planche 150 montrent cette transformation sur le mycélium du *Botrytis cinerea* de la vigne.

C. Transformation directe de la forme Penicilium en forme Mucor ou Rhizopus.

Cette transformation est plus rare que la précédente. La forme *Penicilium* de la moisissure organique du cheval a donné naissance à la forme *Mucor* après trois repiquages de la culture du *Penicilium.*

Il m'a été fourni, par le laboratoire de cryptogamie du Muséum, un *Penicilium* rose *(Penicilium roseum* — Patouillard) recueilli sur un palmier *(Howea Forsteriana)* des serres du Muséum. Les spores de ce *Penicilium*, ensemencées sur gélose très sucrée, donnent naissance à une colonie rose qui, lorsqu'elle a pris une certaine extension, se transforme à son pourtour en un *Rhizopus noir.* Une fois j'ai obtenu *directement* et d'emblée le développement de ce *Rhizopus.*

Le *Penicilium rose* se reproduit sous le même aspect et en gardant sa couleur. Il n'est néanmoins qu'une étape de la transformation d'une moisissure; ce *Penicilium rose*, inoculé au cobaye, permet d'obtenir sa forme de *Penicilium vert*, dont l'aspect microscopique est très différent.

Inoculant au cobaye de la pulpe de feuille de palmier (prise dans la partie de la nervure médiane), j'ai obtenu un *Penicilium vert* identique au précédent. Ce fait indique que le *Penicilium rose* que l'on trouve sur certaines parties nécrosées de l'*Howea Forsteriana* est une transformation gonidienne de la moisissure organique spécifique de ce palmier.

D. Transformation directe de la forme Monostérigmate[1] *en forme Penicilium.*

Ce mode de transformation n'est pas rare. Je l'ai obtenu sur plusieurs espèces de moisissures. Je ne cite ici que la transformation la plus remarquable. On trouvera, dans les planches qui accompagnent l'article Syphilis, la forme *Monilia* de l'agent pathogène de cette affection. Cette forme *Monostérigmate* caractéristique a donné naissance, spontanément, à la périphérie d'une culture vieille de trois mois environ, à une colonie de la forme *Penicilium* de la syphilis.

On trouvera d'autre part, au paragraphe suivant, *E*, la justification du passage de la forme *Monostérigmate* à la forme *Penicilium* par le fait que la forme *Monostérigmate* peut se développer elle-même sur le mycélium de la forme *Mucor*.

E. Passage de la forme Mucor aux deux formes Monostérigmate et Penicilium simultanément.

J'ai constaté ce passage sur la forme *Mucor* de l'agent pathogène du typhus exanthématique.

Les rameaux mycéliens de ce *Mucor* émettaient de fines branches latérales portant les fructifications caractéristiques du genre *Penicilium* et d'autres branches très longues, flexueuses, portant des appendices *isolés* en forme de stérigmates (forme *Monostérigmate*, fig. 5, 6, 7, 10, 11, pl. 228).

1. Je réunis dans cette forme différents types qu'il est difficile de distinguer entre eux et qu'on a désignés jusqu'ici *Monilia, Torula, Acremoniella.*

F. Passage de la forme Aspergillus à la forme Sterigmatocystis et réciproquement.

M. Mangin, professeur de Cryptogamie au Muséum, m'a remis une culture d'*Aspergillus repens* datant de 1892. Les spores de cette culture, bien que vieilles de trente ans, ont commencé à végéter huit jours après leur ensemencement et reproduit l'*Aspergillus repens*. Cette culture repiquée l'année suivante a donné naissance à un *Sterigmatocystis*.

J'ai isolé, la première fois, l'agent de la rage sous la forme *Aspergillus* représentée (Fig. 1, pl. 278).

Cet *Aspergillus*, repiqué sur gélose six mois après, évoluait sous une forme différente, la forme *Sterigmatocystis*.

J'ai isolé du liquide céphalo-rachidien d'un malade atteint d'une affection diagnostiquée encéphalo-myélite, et qui était en réalité une forme d'encéphalite léthargique, un *Aspergillus* caractéristique que j'ai identifié à l'*Aspergillus minimus* (Bainier) (Pl. 246). Cette culture, repiquée plusieurs mois après, s'est développée sous la forme d'un *Sterigmatocystis*. La culture de ce *Sterigmatocystis*, examinée avec soin au microscope, contenait toutes les formes de passage entre l'*Aspergillus minimus* et le *Sterigmatocystis*, ce qui ne laisse pas le moindre doute que *l'Aspergillus minimus est une forme de Sterigmatocystis incomplètement développée*.

Enfin, la culture de pulpe vaccinale sur gélose développe une forme *Sterigmatocystis* de la vaccine qu'il est difficile de conserver intégralement, sous sa forme pure, car elle se transforme toujours en certains points en la forme *Penicilium*.

G. Transformation directe de la forme Sporothricum en forme Penicilium.

J'ai obtenu la transformation *progressive* d'une culture de *Sporothricum Schenki* que je tenais du Docteur Gougerot, médecin des Hôpitaux. Dans un premier stade de transformation, j'ai d'abord réussi à obtenir sur carotte, puis sur gélose, une culture très velue, blanche. Dans un deuxième stade et après cinq ou six repiquages, la culture a évolué à un type *Penicilium* rudimentaire blanc. Ce dernier type a évolué spontanément, à la périphérie d'une colonie vieille de deux mois, en sa forme de *Penicilium* parfait dont la culture est verte (Fig. 1, 2, pl. 281).

J'ai aussi obtenu la transformation d'une culture de *Sporothricum*

Beurmani que je tenais également du Docteur Gougerot. Je réussis d'abord à obtenir une culture velue, en voile sur bouillon, de ce *Sporothricum*. Ce voile, reporté sur carotte, me donna une culture velue à poils longs de 3 à 4 millimètres, gris foncé, qui se transforma spontanément, à la périphérie d'une colonie vieille de trois mois, en une culture verte de *Penicilium* (Fig. 4 à 8, pl. 290).

J'ai isolé, d'une tumeur cancéreuse de l'utérus, une forme *Sporothricum* qui est une forme gonidienne de la moisissure organique de l'homme. La culture de cette forme *Sporothricum* (Fig. 1, pl. 189) est velue et de couleur blanc crême.

On y rencontre des fructifications typiques de la forme *Sporothricum* et toute une série de formes de fructifications évoluant vers la forme *Penicilium* (Fig. 2, 3, pl. 189). On y trouve, d'autre part, d'autres fructifications ayant gardé une forme plus rudimentaire et identiques à des formes que l'on trouve dans le tissu conjonctif ou les autres tissus organiques.

L'une des cultures sur gélose, vieille d'environ trois mois, s'est transformée spontanément en donnant la forme *Penicilium* (dont la culture est verte) *de la moisissure organique* de l'homme (Fig. 4 à 9, pl. 189).

On pourrait supposer que ces transformations de formes gonidiennes ne sont pas réelles et sont le fait d'une souillure introduite dans les cultures au cours des manœuvres de repiquage. Une expérience assez rapide permet de démontrer que cette supposition est erronée. L'injection à un cobaye de la culture originale permet d'obtenir, par culture du poumon, du foie et de la rate, la forme gonidienne identique à celle qui résulte de la transformation directe in vitro.

H. Relations entre les formes Fusarium, Sporothricum et Penicilium.

J'ai obtenu, par culture des organes du merlan (Fig. 8, pl. 323), une moisissure dont les fructifications sont du type *Fusarium* et qui, spontanément, passa au type *Penicilium* (Fig. 1 à 7, pl. 323). Le même fait a été reproduit avec les tissus de la tortue.

La culture de la pulpe de pomme de terre stérile donne un *Fusarium (Fusarium solani)* qui est la forme végétative de la moisissure organique de la pomme de terre, fait démontré par une série de recherches exposées dans cet ouvrage.

J'ai obtenu *directement* la transformation en *Penicilium* d'une culture de *Fusarium solani*. Je constatai non seulement la modification de la

culture qui, de blanche, devient verte, mais aussi les étapes de la transformation. Les filaments mycéliens du *Fusarium solani* sont, dans les cultures pures et typiques, longs, peu ramifiés et couverts de fructifications caractéristiques. Quand la moisissure passe au type *Penicilium*, le nombre des fructifications de *Fusarium* diminue de plus en plus et les filaments mycéliens se garnissent de branches latérales terminées par une extrémité effilée riche en protoplasme basophile. Ces branches latérales émettent de petites spores rondes identiques à celles du *Penicilium*. Plus tard, on constate que ces ramifications, ainsi que les extrémités des rameaux, développent, à leur extrémité, les groupes de stérigmates caractéristiques de la forme *Penicilium*. On constate, en outre, que les filaments mycéliens portant les fructifications typiques de la forme *Penicilium* ont conservé le cloisonnement et l'apparence typique, facile à reconnaître, des filaments mycéliens du *Fusarium*. On observe du reste que, dans ces mêmes faisceaux de filaments mycéliens, certains portent encore les fructifications caractéristiques du *Fusarium*, tandis que d'autres portent des fructifications de *Penicilium*.

On trouvera ces différentes étapes de la transformation photographiées dans la planche 148 et décrites avec détails au sujet des maladies appelées pourriture sèche et pourriture humide de la pomme de terre (page 346).

La forme *Fusarium* de la moisissure organique du maïs se transforme toujours, spontanément, en forme *Penicilium :* les rameaux de cette dernière naissent en grand nombre sur les filaments mycéliens du *Fusarium*.

I. Relations entre la forme Verticilium et la forme Penicilium.

La culture de la pulpe de matière cérébrale du chien sur gélose sucrée a donné naissance, à la fois, à la forme *Penicilium* de la moisissure organique de l'animal et à une forme *Verticilium*.

La culture de la pulpe des organes d'un jeune caïman (*Alligator mississipiensis*) âgé de huit jours a donné naissance à une forme *Penicilium* et à une forme *Verticilium*. Celle-ci étant injectée au cobaye, la culture des organes de l'animal, sur gélose, a donné naissance à une forme *Penicilium* identique à celle obtenue directement des organes du caïman. On verra ailleurs que la moisissure organique de la pomme de terre se transforme, in vitro, en formes *Fusarium*, *Verticilium*, *Spicaria*, *Penicilium*, etc.

K. Transformation des formes végétatives ou gonidiennes Trichophyton, Microsporum, Achorion.

J'ai obtenu la transformation de ces trois genres de moisissures en formes gonidiennes *Monostérigmate* et *Penicilium;* je n'exposerai pas ici l'étude de ces transformations qui est faite ailleurs. Je signalerai seulement qu'il a été déterminé que les *Trichophyton* les plus communs et les *Achorion* sont des formes diverses d'une même moisissure : la moisissure organique de la pomme de terre, agent de la vaccine et de la variole.

2° Transformation d'une forme gonidienne en une ou plusieurs autres par le passage des cultures dans l'organisme animal et culture de ses organes broyés.

Une culture bactérienne ou une culture de moisissure étant inoculée à un animal, ses organes (poumons, foie, rate, ganglions, cerveau) réduits en pulpe et étalés sur gélose peuvent donner naissance :

A. A une ou plusieurs formes gonidiennes de sa moisissure organique spécifique.

B. A plusieurs formes gonidiennes de la moisissure injectée.

Presque toujours, c'est la moisissure injectée qui pousse la première et donne dès le troisième jour, en général, des colonies aériennes souvent très nombreuses, notamment sur la pulpe du poumon. *Cet organe est un lieu d'élection pour la végétation des moisissures étrangères introduites dans l'organisme.*

J'ai utilisé l'organisme du cobaye et quelquefois celui du lapin pour mes transformations. On trouvera dans les planches, 282, 312, 313, 314, les photographies de la forme *Penicilium* de la moisissure organique spécifique de ces animaux. Ces figures étant connues il est possible d'éviter la confusion entre les moisissures pathogènes étudiées et les moisissures organiques spécifiques des animaux inoculés.

Je ne citerai ici que deux exemples en vue de démontrer quel parti on peut tirer de ce procédé pour établir la liaison existant entre les diverses formes gonidiennes.

Une culture de muguet a donné naissance, spontanément, à la forme *Rhizopus nigricans.* La culture des organes de deux cobayes inoculés, l'un avec la culture de muguet, l'autre avec le *Rhizopus nigricans,* a donné naissance dans les deux cas à la forme *Penicilium.*

Par culture de la lymphe retirée d'un chancre syphilitique et extrêmement riche en spirilles, j'ai obtenu une moisissure du type monostérigmate (Fig. 1, 2, pl. 283). Par culture de la pulpe adhérente à la croûte de ce même chancre, j'ai obtenu une autre moisissure du type *Mucor corymbifer*. J'ignorais à ce moment qu'une liaison pût exister entre les deux types. Six mois plus tard, une culture de la forme *Monostérigmate*, âgée de quatre mois, évolua spontanément à sa périphérie au type *Penicilium* (Fig. 1 à 8, pl. 285).

La culture du type *Monostérigmate*, injectée au cobaye en vue d'un contrôle, donna naissance par culture des organes de l'animal :

1° A la forme *Monostérigmate* identique à la forme injectée.

2° A une moisissure du type *Sterigmatocystis*.

3° A une moisissure du type *Aspergillus minimus*.

4° A une moisissure du type *Aspergillus glaucus*.

La forme *Penicilium* n'existait pas dans les cultures. Pour déterminer si ces différentes formes gonidiennes sont en liaison entre elles, la forme *Sterigmatocystis* fut injectée à un cobaye. La culture des organes de cet animal donna naissance :

1° A une forme *Penicilium* identique à celle qui fut obtenue par évolution spontanée de la forme *Monilia*.

2° A la même forme *Aspergillus minimus* obtenue chez le premier cobaye. Des fructifications de cette forme *Aspergillus minimus* furent également constatées dans la culture du *Penicilium* précédent, et même sur des filaments mycéliens portant des gonidiophores de *Penicilium*.

3° A une forme *Mucor corymbifer*.

Ces faits établissent donc que les cinq formes gonidiennes : *Monostérigmate*, *Sterigmatocystis*, *Aspergillus*, *Penicilium*, *Mucor corymbifer*, appartiennent à une seule et même espèce de moisissure.

3° Observation microscopique des cultures d'hyphomycètes.

On peut, par une observation attentive des cultures, observer une série de formes de passage entre des formes gonidiennes assez éloignées les unes des autres, les formes *Monostérigmate*, *Aspergillus* et *Penicilium* par exemple.

On peut même, par une recherche systématique, observer sur une même branche mycélienne la présence de fructifications caractéristiques de

deux types gonidiens très différents, par exemple de fructifications gonidiennes du type *Penicilium* sur les filaments mycéliens d'un *Mucor*.

On a déjà vu antérieurement qu'un même rameau mycélien peut porter à ses extrémités des fructifications du type *Monostérigmate* et, en d'autres points, des fructifications du type *Penicilium*. Le fait est très fréquent. Par exemple dans le type *Sterigmatocystis*, on rencontre fréquemment en suivant les ramifications d'une branche mycélienne :

1° Les fructifications typiques, complètement développées, du *Sterigmatocystis*.

2° Des hampes gonidiennes longues, moins touffues, ne présentant plus qu'un nombre restreint de stérigmates et qui représentent exactement la forme d'un *Penicilium aspergilloïde*.

3° Des rameaux latéraux portant en ombelle quatre ou cinq appendices terminés chacun par un groupe de stérigmates. Ces rameaux ont la forme d'un *Penicilium aspergilloïde*.

4° Des rameaux courts portant un seul groupe de quatre ou cinq stérigmates à leurs extrémités.

5° Des stérigmates isolés sur les rameaux et représentant le type *Monostérigmate*.

6° De longues hampes gonidiennes identiques à celles du type *Sterigmatocystis* parfait et présentant la forme *Aspergillus* ; celle-ci résulte, à la fois, de la coalescence des rameaux portant les groupes de stérigmates et de l'insuffisance de développement ou de la coalescence plus ou moins accentuée de ceux-ci.

Il suffit d'examiner un certain nombre de cultures de *Sterigmatocystis* se rapportant à des espèces différentes pour observer toutes les formes que je viens d'indiquer. On en trouvera plusieurs exemples dans cet ouvrage, dans les planches 187 et 248, par exemple.

Voici divers exemples qui établissent, par l'observation directe, le passage d'une forme gonidienne à une autre.

1° La culture de la pulpe de divers organes d'un jeune caïman (*Alligator mississipiensis*, âgé de huit jours) a donné naissance à une culture du type *Sterigmatocystis* (Fig. 4, 5, 6, pl. 320) présentant des fructifications du type *Penicilium* (A, fig. 5, pl. 320). Dans cette dernière figure, on remarque une hampe gonidienne B, du type *Aspergillus* et de forme fréquente dans les cultures de ce type, dont l'extrémité porte l'indice de la division manifestée à l'état parfait dans les fructifications du type *Penicilium*.

2° J'ai obtenu, par culture de la sérosité des pustules d'un malade atteint de varicelle, une colonie du type *Aspergillus* qui présentait des formes fructifères si remarquables que je les ai photographiées et reproduites dans la planche 140. On verra, dans les figures 1 et 2 de cette planche, des hampes gonidiennes de la forme habituelle chez les *Aspergillus*. Dans la figure 3, on remarque également des têtes fructifères d'une forme commune, mais au nombre de deux à trois à l'extrémité de hampes gonidiennes ramifiées. Dans la figure 1, on voit que certains stérigmates ont évolué sous la forme de filaments émanant de la tête fructifère.

Dans la figure 4, on voit une hampe gonidienne bifurquée portant, à l'extrémité de chacune de ses deux branches, un groupe de stérigmates très longs émettant des chapelets de spores. La figure 5 montre une hampe divisée en quatre branches portant des fructifications d'une forme commune. Les formes les plus curieuses et significatives sont représentées dans les figures 6, 7 et 8; l'examen des formes fructifères des figures 2, 6, 7 et 8 représente, sans doute possible, la tendance évolutive de la moisissure du type *Aspergillus* (Fig. 2) au type *Penicilium aspergilloïde* (Fig. 8).

4° Sur une autre moisissure représentant la forme *Mucor* du typhus exanthématique, j'ai fait des observations encore plus probantes démontrant, sans aucun doute possible que, quand une moisissure passée à l'état bactérien reprend sa forme d'hyphomycète, elle peut se développer sous les types gonidiens les plus divers, par exemple, sous les types *Mucor*, *Monostérigmate*, *Penicilium*. J'avais été frappé par le fait que, si minutieuses que soient les précautions prises pour ensemencer seulement les extrémités gonidiennes de ce *Mucor*, on voit toujours se développer un *Penicilium* à la surface de la gélose, postérieurement au développement du *Mucor*.

Recherchant la cause de ce fait par l'examen microscopique de la culture, je vis, développées sur les filaments mycéliens portant des têtes fructifères du type *Mucor*, des hampes gonidiennes caractéristiques du type *Penicilium* (Fig. 5, 6, 7, pl. 228).

Poursuivant l'étude de la culture, je constatai également l'existence de fines branches latérales émanant du mycélium du *Mucor* et portant les fructifications caractéristiques du type *Monilia* (Fig. 10, 11, pl. 228).

L'étude microscopique des cultures des moisissures m'a fourni une grande quantité d'observations de ce genre. Il est très peu d'espèces que j'ai étudiées sans qu'elles me fournissent des observations appuyant les

faits exposés plus haut. Le lecteur qui étudiera les nombreuses photographies que contient cet ouvrage pourra d'ailleurs y trouver lui-même d'autres exemples analogues à ceux que j'ai cités jusqu'ici. Les énumérer tous ici serait trop long et d'ailleurs inutile, les démonstrations que j'ai données suffisant à fournir la preuve évidente, décisive, de l'exactitude des faits d'importance capitale qui suivent.

***

Les résultats fournis par les diverses méthodes d'observation ou d'expérimentation utilisées nous amènent à formuler les conclusions suivantes :

1° *Toute moisissure d'une forme déterminée peut être transformée en d'autres formes gonidiennes nombreuses, par des moyens appropriés ; cette transformation s'opère, fréquemment et spontanément, dans les cultures de moisissures in vitro.*

2° *La moisissure spécifique constituant tout organisme vivant, animal ou végétal, peut se développer sous des types gonidiens multiples, Mucor, Monostérigmate, Sporothricum, Aspergillus, Sterigmatocystis, Penicilium, Fusarium, Verticilium*, etc.

3° *Aucune forme gonidienne n'est stable et définitive ; elle peut toujours être transformée en une autre forme.*

4° *Les moisissures appelées : Mucor, Sporothricum, Monilia, Sterigmatocystis, Aspergillus, Penicilium, Verticilium, etc., ne peuvent donc être classées ni comme genres ni comme espèces. Ce ne sont que des types gonidiens : l'espèce est caractérisée par la série de tous ses types gonidiens et par les formes qu'elle prend dans chacun d'eux.*

5° *Dans un même type gonidien, la forme fructifère n'est pas rigoureuse ; elle présente des variations établissant ses affinités avec les types gonidiens les plus proches.*

Caractérisation des types gonidiens.

Tout botaniste qui a beaucoup étudié la morphologie des moisissures est certainement convaincu qu'une des qualifications les plus exactes qu'on puisse leur appliquer est celle d'Adelomycètes (Mangin). En effet, sous l'influence des variations de la composition des milieux de culture, de la température, de l'humidité, elles peuvent présenter des variations qui les rendent méconnaissables. Les transformations qui viennent d'être étudiées en sont la preuve.

Actuellement, des centaines de genres, c'est-à-dire de types gonidiens, ont été décrits. Sont-ils légitimes ?

Il suffit d'examiner certaines catégories de ces genres pour répondre par la négation.

On a, par exemple, créé les genres *Uromyces*, *Phragmidium*, *Fusocladium*, *Pleurophragmium*, pour désigner différentes formes qui ne sont, de toute évidence, que des variétés d'un même type gonidien qu'on peut appeler *Fusophragmium*. Ces genres ne sont donc pas légitimes.

Le genre *Monilia* n'est pas légitime, puisqu'on trouve ses fructifications typiques sur les filaments mycéliens qui portent également des fructifications d'*Aspergillus*, de *Sterigmatocystis* ou de *Penicilium*. Les genres *Torula* et *Acremonium* ne sont pas plus légitimes : les planches de cet ouvrage contiennent un grand nombre de moisissures non décrites parmi lesquelles certaines pourraient être rattachées à ces trois genres à la fois, tellement ils sont peu caractérisés.

Quand on examine les moisissures du type *Monilia fructigena* poussant sur des fruits en voie de pourriture et qu'on compare ces formes à d'autres comprises dans le même genre, on est frappé qu'on ait pu les réunir ensemble. Sur les végétaux en décomposition se développe souvent une moisissure identique au *Monilia fructigena*, mais qu'on a désignée du nom de *Cladosporium* ; il est visible qu'ici, c'est l'habitat de la moisissure et non ses caractères morphologiques qui l'ont fait distinguer et rattacher à un genre spécial. L'un de ces deux genres était donc inutile.

Je pourrais multiplier ces exemples pour la plupart des genres ou espèces créés, car, de l'examen auquel je me suis livré, il ressort qu'il n'existe guère qu'une vingtaine de types gonidiens qui méritent d'être retenus.

D'autre part, il est démontré plus loin, dans cet ouvrage :

1° Que les Urédinées et les Ustilaginées n'existent pas. Les rouilles et les charbons sont un aspect végétatif que prend la moisissure organique souffrante des végétaux.

2° Que les Péronosporées sont une forme végétative extérieure de la moisissure organique des végétaux.

3° Que les Ascomycètes, de nombreux Basidiomycètes, les Oomycètes, les bactéries, sont des formes végétatives que prend la moisissure organique malade.

Si on ne peut pas reproduire certaines de ces formes en cultures, c'est

parce qu'elles ne peuvent exister que comme moisissure organique, c'est-à-dire en liaison avec le milieu du végétal; dès qu'on les transporte en milieux artificiels, elles perdent le type qu'elles affectent sur l'organisme qui leur donne naissance et se développent sous une forme gonidienne d'hyphomycètes.

Un exemple frappant, qui se reproduit pour la plupart des organismes végétaux, montre combien ont peu de valeur les caractères sur lesquels repose la classification actuelle des champignons.

La moisissure organique du blé peut donner naissance :

1° A une espèce de Péronosporiacée *(Sclerospora graminicola)*.

2° A deux espèces d'Ustilaginées *(Ustilago tritici, Tilletia tritici)*.

3° A deux espèces d'Urédinées *(Puccinia graminis, Puccinia Glumarum)*.

4° A plusieurs espèces de Sphériacées *(Ophiolobus graminis*, par exemple).

5° A toute la série des formes gonidiennes des Hyphomycètes, *Penicilium, Aspergillus, Monostérigmate, Fusarium, Fusophragmium.*

La moisissure organique du blé peut donc, suivant l'évolution qu'elle subit, se présenter sous la forme d'un champignon Oomycète *(Sclerospora)*, de Basidiomycètes *(Ustilago, Tilletia, Puccinia)*, d'Ascomycètes *(Ophiolobus)* ou d'Hyphomycètes (nombreuses formes gonidiennes).

La moisissure organique spécifique de la vigne peut évoluer sous la forme :

1° D'un Oomycète *(Botrytis cinerea* qui se confond avec le *Plasmopara viticola)*.

2° D'un Ascomycète *(Guignardia Bildvelli)*. En outre, le *Botrytis cinerea*, Oomycète, peut se transformer en une Pezize *(Peziza Fuckeliana)* qui est un Ascomycète.

3° De nombreuses formes gonidiennes d'Hyphomycètes.

Ainsi donc, pour ces deux végétaux, une même moisissure, celle qui constitue l'organisme végétal, peut évoluer rapidement, sous l'influence de diverses conditions, et devenir indifféremment un champignon Oomycète, un Basidiomycète, un Ascomycète, ou un Hyphomycète.

Comment, dans ces conditions, pourrait-on considérer comme genres et même comme espèces des formes qui ne possèdent pas le critérium de cette dernière : la stabilité des caractères ?

Des études exposées dans cet ouvrage, il ressort :

1° Que seule la moisissure organisée est stable parce qu'elle se reproduit avec des éléments fixes, constants, toujours semblables.

2° Que la moisissure non organisée (qui provient toujours d'un organisme vivant, animal ou végétal) n'a pas de stabilité parce qu'elle peut se reproduire avec n'importe quel élément qui la constitue, aussi bien avec un fragment de mycélium qu'avec une spore intra ou extra-mycélienne, ou qu'avec une gonidie.

Il ressort donc de ces faits que les champignons ne peuvent pas être classés et distingués comme il est fait dans la classification actuelle. Quand ils ne sont pas nettement organisés, comme les champignons supérieurs, ils ne peuvent être pris que pour des formes gonidiennes ou végétatives de la moisissure organique des animaux ou végétaux d'où elles proviennent.

On doit donc leur affecter une désignation comportant le nom de l'espèce végétale ou animale dont elles proviennent et le nom du type gonidien qu'elles affectent. Il est évident, d'après ce qui a été exposé jusqu'ici, que les *Guignardia*, *Pseudopeziza*, *Sphærella*, *Hypoderma*, *Nectria*, etc., sont des déformations identiques des moisissures organiques des végétaux et qu'elles ne diffèrent entre elles que parce que les végétaux qui les portent sont différents. On devra donc leur appliquer une désignation générale.

Par contre, on a confondu sous la dénomination de *Nectria cinnabarina*, par exemple, une formation pathogène se développant sur un grand nombre de végétaux et qui, malgré son apparence d'identité, diffère pour chacun d'eux; en effet, celle de chaque végétal, cultivée hors de lui, donne naissance à des hyphomycètes différents dans la même forme gonidienne. On doit donc distinguer les *Nectria* par l'adjonction du nom du végétal et appeler le *Nectria* du prunier, par exemple, *Nectria Pruni*.

De nombreuses espèces de *Penicilium* et *Aspergillus*, actuellement décrites, contiennent chacune une série d'espèces différentes, mais de formes si voisines qu'elles ne peuvent être distinguées entre elles : par exemple, l'*Aspergillus glaucus*. Ce sont des espèces parce qu'elles proviennent d'organismes animaux ou végétaux différents; elles ne pourront être distinguées que par la connaissance de l'être vivant auquel elles appartiennent et par la comparaison de toutes leurs formes gonidiennes ainsi que des propriétés fermentatives de celles-ci.

Pour l'étude de la détermination ou de l'origine des espèces et des

genres, il est nécessaire de prendre pour base de comparaison un certain nombre de types gonidiens sûrs, communs, *qui se reproduisent facilement*, tels que les types *Mucor*, *Monostérigmate*, *Sporothricum*, *Fusarium*, *Verticilium*, *Sterigmatocystis*, *Aspergillus*, *Penicilium*, etc.

On a décrit comme genres un grand nombre de types gonidiens dont la conservation est impossible parce qu'ils sont en voie d'évolution; ils n'ont pas d'existence légitime parce qu'ils ne sont que des états généralement rudimentaires, souvent accidentels, des types gonidiens définis.

Pour éviter des confusions dans la nomenclature des types gonidiens dont il est question dans cet ouvrage, les principaux d'entre eux ont été groupés sous leur forme la plus commune dans la planche 141. Chacun de ces types présente un certain nombre de formes fixes qui seront décrites et figurées ailleurs, mais qui sont contenues dans cet ouvrage, disséminées dans les planches.

Nature des maladies des végétaux

Il ne sera question, ici, que des maladies dont la cause est attribuée à des cryptogames parasites, bactéries ou champignons. La majeure partie des maladies des végétaux rentre d'ailleurs dans cette catégorie.

Ces maladies sont considérées comme infectieuses et contagieuses, surtout parce qu'on a admis en principe qu'une espèce cryptogamique ou bactérienne, observée sur un végétal, est un agent parasitaire étranger et infectant.

Cependant on a constaté que de nombreuses espèces de parasites qui, pratiquement, n'existent que sur une espèce végétale déterminée atteinte de la maladie qu'on attribue à ce parasite, ne peuvent pas reproduire la maladie par inoculation pratiquée sur d'autres individus de la même espèce.

On a même constaté que les bactéries qui existent dans les lésions de certains végétaux, par exemple celles de la pourriture humide bactérienne des tubercules de la pomme de terre, ne reproduisent pas la maladie quand on les inocule à des tubercules sains.

En réalité, la cause exacte de ces maladies des végétaux est restée inconnue jusqu'ici.

Elle est restée inconnue parce que les observateurs qui ont étudié ces parasites ignoraient la constitution intime des végétaux et la possibilité des transformations gonidiennes de la moisissure organique qui les constitue.

Les cryptogames ou bactéries, considérées comme causes des maladies, ne sont pas des parasites d'origine étrangère au végétal et introduits par infection. *Ce sont des parasites créés de toutes pièces, spontanément, dans le végétal ;* ils naissent de la moisissure organique qui le constitue et n'en sont que des transformations ; celle-ci abandonne le type végétatif normal qu'elle possède dans les tissus végétaux et se transforme en une forme gonidienne accidentelle ou pathologique, quand elle est soumise à certaines conditions défavorables du milieu où elle vit.

Ces faits ne sont pas spéciaux aux végétaux ; ils s'appliquent aussi bien à une catégorie de maladies des animaux dont on a rapporté la cause à des parasites observés dans les lésions des tissus (maladies autogènes de la moisissure organique des animaux).

Voici les faits qui expliquent la genèse des maladies visées dans cette étude :

1° Quand la moisissure spécifique constituant les organismes vivants est soumise, localement ou en totalité, à des conditions défavorables température trop élevée ou trop basse, humidité insuffisante ou en excès, matières nutritives, engrais en quantité insuffisante ou en excès introduction de substances toxiques, etc., elle peut perdre le type végétatif normal et se transformer en d'autres formes végétatives (bactériennes ou mycéliennes) ou gonidiennes.

2° La nouvelle forme végétative née de la moisissure organique spécifique normale n'obéit plus aux lois du développement de celle-ci et se développe d'une autre façon; ses réactions chimiques de nutrition, sa vitesse de croissance, son mode de multiplication sont différents; ses propriétés fermentatives, les substances qu'elle élabore ne sont plus les mêmes.

En résumé, la nouvelle forme végétative vit exactement comme un parasite aux dépens des tissus encore sains avec lesquels elle est en contact.

Il n'est donc pas exact de considérer les bactéries comme étant toujours *des agents d'infection d'origine extérieure* à l'organisme considéré : chez les animaux, c'est souvent la moisissure organique spécifique qui leur donne naissance spontanément dans l'organisme même; chez les végétaux, ce fait paraît être la règle constante.

Voici quelques exemples de ces faits à titre de précision :

A. La moisissure organique qui constitue une pomme se transforme (normalement sur les fruits tombés à terre) en *Monilia fructigena*, et les sclérotes de cette forme donnent naissance à une pézize (champignon ascomycète : *Stromatinia fructigena)*. La pomme ne pourrit pas en raison d'une infection par le *Monilia fructigena ;* elle pourrit parce que c'est son évolution physiologique normale; le *Monilia fructigena* est une forme gonidienne des éléments de la pourriture normale du fruit.

B. Sous l'influence du froid et de l'humidité du sol, les tubercules de pomme de terre sont atteints d'une pourriture dite bactérienne (pourriture humide). La bactérie qui existe dans cette pourriture résulte de la transformation, en culture bactérienne, de la moisissure organique spécifique de la pomme de terre.

C. Le *Phytophtora infestans*, considéré comme cause de la maladie appelée le mildiou de la pomme de terre, est une forme gonidienne de la

moisissure organique spécifique normale constituant les tubercules. On peut reconstituer le *Phytophtora* in vitro en cultivant la moisissure organique normale de la pomme de terre prise *dans la tige aérienne de spécimens sains.*

D. Le mildiou et l'oïdium de la vigne sont des formes gonidiennes de la moisissure organique normale de la vigne développées sous l'influence d'une condition défavorable à celle-ci : un excès d'humidité.

***

Les faits étant précisés et matériellement fixés par ces exemples, examinons les causes réelles des maladies. Prenons le cas de la pourriture humide de la pomme de terre survenant pendant la végétation. On sait qu'elle ne se produit que quand la terre reste trop longtemps mouillée à l'excès par les pluies continues ou trop fréquentes. Cet excès d'humidité est la cause de la mortification de la moisissure organique dans les tubercules; l'organisation disparaît et la moisissure subit une évolution bactérienne. Ici, la présence des bactéries n'est donc pas la cause, mais seulement le témoin de la mortification. La cause réelle est l'excès d'humidité et l'abaissement de la température: la bactérie n'est qu'une conséquence de cette cause, bien que, ultérieurement, son développement puisse être la cause, réelle cette fois, de la destruction de la totalité du tubercule, si les causes primitives ont disparu.

De même, si le *Phytophtora infestans* et le mildiou de la vigne apparaissent dans les tubercules ou à la surface des feuilles, c'est parce qu'un changement des conditions d'humidité et de température modifie la forme végétative de la moisissure organique; ces deux moisissures ne sont donc que des manifestations et des conséquences de la cause initiale de la maladie et non la cause elle-même.

En effet, il est très facile de développer la forme *Peronospora* de tout végétal (sous la forme *Botrytis cinerea*). Il suffit de mettre des feuilles de ce végétal dans un cristallisoir bouché, contenant un peu d'eau stérile et placé à une température de 24-25°. On voit en général le *Botrytis cinerea* se développer au bout de deux à quatre jours. La cause du développement est évidemment l'excès d'humidité, *joint à une chaleur trop élevée*, car des feuilles mises dans un cristallisoir non fermé restent indemnes de *Botrytis*.

Cette démonstration est complétée par la transformation in vitro (qui

a été opérée) de la moisissure organique saine du tubercule de la pomme de terre en sa forme gonidienne *Phytophtora infestans* (qui est une forme du *Peronospora* ou *Botrytis cinerea*) ; celui-ci n'est donc pas d'origine exogène et ne peut pas être, par conséquent, la cause initiale de la maladie; celle-ci ne peut-être que celle qui détermine la transformation.

***

Ainsi, en résumé, les maladies sont ou peuvent être spontanées chez les végétaux; leurs causes immédiates sont les modifications défavorables du milieu extérieur dans lequel vit le végétal; ces modifications entraînent celle du milieu intérieur et celle de la moisissure organique spécifique; celle-ci donne naissance à une forme gonidienne anormale qui, du moment où elle est formée, vit dans le végétal comme un parasite.

Celui-ci ne peut-il pas, à son tour, infecter une plante voisine saine de même espèce et même une plante d'une espèce différente ?

Le fait est peut-être possible; je crois que les essais de contamination des céréales par les rouilles sont probants; d'autre part, l'observation directe de l'infection naturelle en donne la preuve.

En examinant sur un arbre deux pommes ou deux poires qui sont en contact direct et dont l'une est pourrie, on voit que la pourriture passe au fruit sain exactement par le point de contact et qu'elle s'étend en formant un cercle dont le centre est le point de contact.

L'infection naturelle existe donc. Il est évident qu'elle est d'autant plus facile que les sujets qu'elle atteint sont déjà éprouvés par les conditions défavorables qui ont provoqué chez leurs voisins la maladie spontanée. Il serait très important de connaître, pour chaque maladie, la part qui revient d'un côté à l'éclosion spontanée et de l'autre à la contamination. La distinction peut être possible dans certains cas avec une observation soigneuse et continue des individus.

Par exemple, dans le cas de la pourriture humide bactérienne des tubercules de la pomme de terre on remarque, dans la règle, qu'il n'y a qu'un certain nombre de tubercules touchés dans chaque plant; un bon nombre reste indemne. Dans ce cas, il n'y a donc pas de contamination, car, si elle existait, tous les tubercules seraient touchés dans un même pied, en raison de leur voisinage presque immédiat. On sait d'ailleurs que, expérimentalement, cette contamination ne réussit pas, même par inoculation,.

Le fait qu'une pourriture peut se transmettre d'un tubercule à un autre ou d'un fruit à un autre quand ils sont en silo, en cave, ou en garde, ne permet pas de conclure à une contamination identique pour les végétaux sur pied; les conditions sont bien différentes dans les deux cas. Par exemple, les tubercules ou fruits pourris laissent exsuder un liquide qui, par l'eau seule qu'il contient, suffit pour faire pourrir les individus qu'il touche. Les cultivateurs savent que les tubercules (et autres légumes en général) ou fruits pourrissent facilement s'ils sont rentrés étant mouillés par la pluie, et groupés les uns contre les autres.

Je n'insisterai pas davantage sur cette question de la contamination chez les végétaux. Mon but était simplement ici de signaler :

1° Que la démonstration de l'éclosion spontanée d'une maladie chez un individu n'exclut pas la possibilité de contamination d'individus voisins par cette même maladie.

2° Que si la contamination existe pour certaines maladies on lui a attribué une importance qu'elle n'a pas, ces maladies se développant spontanément chez un grand nombre d'individus.

Ce qui vient d'être exposé ne résulte pas d'hypothèses plus ou moins vraisemblables; il n'y a là que les conséquences de faits dont la démonstration précise sera donnée, progressivement, par l'étude successive des maladies énumérées en tête du chapitre.

Étude de la symbiose des végétaux avec des champignons endophytes et de cette symbiose ou infection, avec la tuberculisation des végétaux.

Je rappelle, au début de l'étude de cette question :

1° Que les végétaux comme tous les êtres vivants sont constitués par une moisissure organisée.

2° Que les tissus des végétaux détachés aseptiquement et cultivés de façon convenable donnent naissance in vitro à des formes gonidiennes multiples de la moisissure organique spécifique.

On a décrit un grand nombre de moisissures considérées comme parasites des champignons (*Basidiomycètes* principalement) parce qu'on les a observés se développant sur eux et, le plus souvent, exclusivement sur une espèce déterminée. Ces moisissures étaient non des parasites, mais une forme gonidienne de la moisissure organique spécifique du champignon. En cultivant les tissus, prélevés aseptiquement, du milieu du pied et du chapeau, on obtient ces formes gonidiennes de la moisissure organique; on obtient des moisissures des types *Mucor*, *Sporothricum*, *Monostérigmate*, *Acremonium*, *Verticilium*, *Citromyces*, *Penicilium*, *Aspergillus*, etc.

Il ne faut donc pas conclure au parasitisme d'une moisissure parce qu'on la trouve développée sur un végétal.

Ce sont les travaux de Franck [1] qui ont mis en évidence, dans les végétaux supérieurs, la présence de champignons endophytes les parasitant; il considéra ce parasitisme comme une symbiose, les individus infectés ne souffrant nullement de la présence du champignon. Wahrlich [2] montra, sur plus de 500 Orchidées, que la présence de champignons endophytes est constante dans cette famille.

Schlicht [3] observa le même fait sur un grand nombre de plantes herbacées.

Janse [4] reconnut que, dans une forêt tropicale, 69 plantes sur 75, appartenant à diverses familles, étaient parasitées.

1. B. Franck, Ueber die auf Wurzelsymbiose beruhende Ernährung gewisser Bäume durch unterirdischer Pilze (*Berichte der deutschen bot. Gesellschaft*, 1885).

2. Wahrlich, Beitrag zur Kentnis der Orchideenwurzelpilze (*Bot. Zeit., 1886*).

3. Schlicht, *Berichte der deutschen bot. Ges. 1888.*

4. Janse, Les endophytes radicants de quelques plantes javanaises (*Ann. du jardin de Buitenzorg, XIV*).

Stahl [1] cite ensuite de nouveaux cas de parasitisme.

Nous sommes fixés par les faits démontrés jusqu'ici sur la signification de la présence de ces champignons endophytes observés par Franck, Wahrlicht, Schlicht, etc., dans les tissus normaux et sains des végétaux. Ces champignons sont des formes gonidiennes de la moisissure organique spécifique constituant les végétaux. Il n'y a pas là de symbiose ni de parasitisme, parce qu'il n'y a pas deux individus, végétal et champignon. L'un, le champignon endophyte, est l'élément qui constitue le végétal. Plus tard, Noël Bernard [2] s'attacha à démontrer que l'infection observée par Franck est bien une symbiose et qu'elle est la condition indispensable à la formation des tubercules dans les plantes. Il semblait exister des faits justifiant une telle hypothèse. En effet, on avait constaté que les tubercules des Orchidées et des Ophrydées sont toujours et normalement infectés par des champignons filamenteux du genre *Fusarium*.

Noël Bernard a conclu de son étude sur la tuberculisation de la pomme de terre :

1° Qu'il y a, entre l'infection et la tubérisation, une coïncidence exacte qu'il est particulièrement facile de constater.

2° Que la tubérisation est une conséquence et un symptôme de l'infection, dans le cas bien défini d'infection des racines par des champignons endophytes spécifiquement voisins de ceux des Orchidées.

La tuberculisation de la pomme de terre serait donc provoquée par une moisissure du genre *Fusarium (Fusarium solani)*.

Nous suivrons Noël Bernard dans son étude afin de montrer les erreurs qui ont pu conduire à de telles conclusions.

En premier lieu, il remarque qu'il est étonnant que, dans tous les pays et dans tous les terrains, la plante soit toujours infectée par le même *Fusarium solani*. Il attribua ce fait à la propagation de cette moisissure par les tubercules qui servent de semence. A cet effet, il rechercha la présence du *Fusarium* dans les tubercules. Voici ce qu'il observa :

Plaçant en chambre humide des pommes de terre bien lavées, il a obtenu, presque constamment, un développement de *Fusarium* à leur surface. Il conclut de ce fait que le *Fusarium* existe toujours dans les tubercules, mais seulement dans les zones périphériques, sous-épidermiques.

Voici comment il démontra que le *Fusarium* n'existe pas à l'intérieur des tubercules :

1. E. Stahl, Der Sinn der Mycorhizenbildung *(Pringsheim's Jahrb., 1899)*.
2. Noël Bernard, Etude sur la tubérisation, *Revue G. de Bot.*, t, 14, 1902.

« Les tubercules qui transportent le *Fusarium solani* paraissent cependant être indemnes d'infection tout autant que les tubercules d'Ophrydées. Si l'on prélève aseptiquement des fragments de parenchyme vivants et qu'on les abandonne dans des tubes stériles à l'humidité, aucun développement de *Fusarium* ne s'y constate en général; or, si l'on ensemence sur ces fragments vivants et stériles de tubercules des spores de *Fusarium solani*, ce champignon s'y développe, bien que mal et pauvrement; *il n'existe donc pas normalement dans le parenchyme des tubercules qui paraît un milieu aseptique.* J'ai aussi gardé aseptiques, pendant plusieurs mois, des fragments importants de parenchyme de pommes de terre nouvelles; en opérant sur des tubercules gardés en cave depuis un an, je n'ai eu que rarement un développement de *Fusarium.*

« Quoiqu'il en puisse être, la présence du *Fusarium* sur les tubercules est certaine et il ne pénètre pas normalement leur masse, ce qui m'amène à la conclusion que : *dans ce cas, comme dans celui des Ophrydées, les tubercules sont normalement indemnes* ».

Noël Bernard explique la formation des tubercules par le *Fusarium:*

1° Par le fait que cette moisissure parasite toujours les racines et qu'elle est toujours présente dans le bourgeon qui se développe pour former un tubercule.

2° Par le fait que le *Fusarium* n'existe pas dans les autres parties de la plante, tige, feuilles et fruits.

3° Par le fait qu'il n'y a pas de formation de tubercules dans les plantes obtenues par semis des fruits ou graines de la pomme de terre qui ne contiennent pas de *Fusarium.*

Ces affirmations de Noël Bernard sont infirmées par les faits; en voici la démonstration :

1° Le *Fusarium solani* n'existe pas que dans les régions sous-épidermiques du tubercule, mais dans toutes ses parties et constamment. Pour l'obtenir dans une région quelconque du tubercule, on opère de la façon suivante : on lave soigneusement une grosse pomme de terre (en forme de saucisse) et on l'essuie avec un linge stérile. On la casse en deux parties pour ne pas souiller les parties du parenchyme mises à nu. Avec une fine spatule (une aiguille à tricoter en acier aplatie à son extrémité de manière à former une spatule mince de trois à quatre millimètres de largeur), on racle le parenchyme au centre de la surface mise à nu pour le réduire en pulpe (ou on enlève un morceau qu'on broie dans un mortier

stérile); on reporte sur gélosé la pulpe obtenue[1]. En faisant une dizaine de tubes pour une région quelconque, on obtient toujours, mais souvent au bout de quatre jours à trois semaines ou plus, la végétation du *Fusarium solani* dans un, deux ou trois tubes. Il se développe souvent, dans les tubes, une culture bactérienne semi-liquide; c'est une culture bactérienne de *Fusarium* ou *Spicaria;* reportée sur gélose, elle peut donner naissance au *Fusarium solani.*

En plus du *Fusarium solani,* on obtient fréquemment aussi le *Spicaria solani* dans toutes les régions du tubercule. On obtient également d'autres formes gonidiennes dont il est parlé plus loin, formes *Sporothricum, Citromyces* et *Penicilium,* et même le *Phytophtora infestans.*

2° Le *Fusarium solani* existe dans les tiges aériennes et les fruits de la pomme de terre comme dans les tubercules et les racines.

Fruit. On obtient facilement le *Fusarium solani* en étalant sur gélose la pulpe des fruits de pomme de terre; cette pulpe se recouvre souvent, lentement, de moisissures blanches; elles peuvent n'apparaître qu'au bout de quinze à vingt jours et même plus; au début, ces moisissures, examinées, paraissent stériles et ne contiennent que quelques spores ou quelques rares fructifications de *Fusarium.* Plus tard, les fructifications deviennent abondantes.

J ai obtenu sur cette pulpe de fruit diverses formes gonidiennes, entre autres les *Fusarium, Spicaria, Sporothricum* et *Penicilium solani.*

Tige. On obtient facilement le *Fusarium solani* en cultivant les tissus de la partie centrale, aseptique, des tiges de pomme de terre, par le procédé suivant :

On sectionne transversalement une tige saine (aussi grosse que possible) au niveau des nœuds après l'avoir bien lavée et essuyée avec un linge stérile; à l'une des extrémités de chaque entre-nœud, on amorce au bistouri une fente médiane d'un centimètre de long, puis, par traction sur chacune des deux moitiés, on divise l'entre-nœud en deux fragments longitudinaux; la tranche de chaque fragment est exempte de souillure; avec une fine spatule, on racle la partie médullaire de l'entre-nœud pour en obtenir une pulpe que l'on étale sur gélose. On ensemence ainsi quatre ou cinq tubes avec chaque entre-nœud.

1. Je me suis servi à cet effet de gélose faite avec du bouillon de bœuf et contenant 10 gr. pour cent de glucose et 5 pour cent de maltose ; je n'indique pas ce milieu comme le plus favorable pour l'expérience citée ; il paraît certain, au contraire, qu'on en peut constituer de plus favorables.

On obtient ainsi, dans le quart ou la moitié des cultures, des moisissures qui sont principalement les *Fusarium*, *Spicaria*, *Sporothricum*, *Citromyces* et *Penicilium solani*, c'est-à-dire les mêmes moisissures obtenues déjà sur la pulpe des tubercules ou des fruits.

Sur les cultures des tiges de la pomme de terre, j'ai obtenu, en outre, une autre forme gonidienne qui présente un haut intérêt et dont il sera parlé à propos de l'étude du mildiou de la pomme de terre : c'est le *Phytophtora infestans*.

Il apparaît amplement démontré, dès maintenant, sans qu'il soit besoin d'insister davantage :

1° Que les différentes moisissures obtenues de façon constante par culture des tissus de toutes les parties de la plante, tubercules, racines, tiges, fruits, sont les diverses formes gonidiennes de la moisissure organique spécifique de la pomme de terre.

2° Que le *Fusarium solani* n'est pas un parasite de la pomme de terre. C'est une forme gonidienne de sa moisissure organique qui apparaît, soit à la surface des tubercules, soit dans les cultures in vitro, par *modification* de la forme végétative normale que la moisissure organique prend dans les tissus sains.

3° Que la tuberculisation de la pomme de terre et des végétaux en général n'a aucun rapport avec un parasitisme qui n'existe pas, ni avec des phénomènes de symbiose, puisqu'il n'existe, dans les tubercules et dans toute la plante, qu'un seul individu constitué entièrement par la moisissure organique spécifique; c'est celle-ci qu'on a prise pour un champignon endophyte symbiotique.

Les preuves données suffisent aux démonstrations. Il en existent cependant encore d'autres qui n'ont pas été recherchées spécialement en vue de renforcer les premières. Les voici :

1° J'ai exposé précédemment (*Multiplicité des formes gonidiennes des moisissures*, page 301) les relations qui existent entre les formes gonidiennes diverses de la moisissure organique de la pomme de terre et, notamment, la transformation *directe* du *Fusarium solani* en *Penicilium solani*.

Ces transformations font comprendre la cause de l'obtention, par culture d'un même tissu, de formes gonidiennes multiples dérivant toutes de la moisissure organique normale; elles expliquent pourquoi aucune de ces formes gonidiennes observées, soit dans les cultures in vitro, soit même sur le végétal sur pied, ne peut être considérée comme un parasite dans le sens exact du mot.

2° La preuve directe de la liaison entre la moisissure organique spécifique de la pomme de terre et le *Fusarium solani* me fut donnée par l'observation d'une culture de *Fusarium solani* née sur le parenchyme d'un tubercule. Des portions de la moisissure, enlevées avec précaution avec une fine aiguille courbe, de manière à ne pas toucher la surface de la pomme de terre, furent placées sur une lame porte-objet pour l'examen microscopique. Cet examen montra que *le mycélium avait entraîné avec lui des grains d'amidon auxquels il donnait naissance.* L'examen de la constitution des grains d'amidon confirma immédiatement ce mode de formation; *ces grains étaient des périthèces formés par le mycélium du Fusarium.*

Me reportant ensuite à une préparation obtenue par raclage du parenchyme des tubercules, je constatai facilement que les grains d'amidon qu'il contient ont la même origine et le même mode de formation.

Ultérieurement, j'ai observé que ce fait est constant dans les cultures de *Fusarium* végétant sur pomme de terre.

Le *Fusarium solani* est donc bien une forme gonidienne de la moisissure organique spécifique de la pomme de terre puisqu'il garde une propriété physiologique essentielle de cette moisissure, celle de fabriquer comme elle des grains d'amidon identiques à ceux qui existent dans le parenchyme des tubercules.

En raison de l'importance de cette question, elle fit l'objet d'une étude que je vais exposer.

Formation des grains d'amidon par le mycélium du Fusarium solani dans les cultures et par la moisissure organique normale dans le parenchyme des tubercules.

Nous examinerons, en premier lieu, la formation des grains d'amidon par le mycélium du *Fusarium solani.*

Les planches 142 (Fig. 1, 2, 3, 4) et 143 (Fig. 1, 2, 3, 4) contiennent des photographies prises sur une préparation de *Fusarium* ayant végété sur pomme de terre.

Examinons en premier lieu la figure 4, planche 142. On y voit un rameau mycélien A dont les ramifications sont chargées de grains d'amidon; on constate également sans difficulté que ces grains sont des périthèces constitués par l'enroulement et le pelotonnement des rameaux mycéliens. Il n'y a aucun doute que le rameau mycélien A appartient au *Fusarium solani,* car certaines de ses branches portent des fructifications

du *Fusarium* et, d'autre part, celles-ci se remarquent sur de gros filaments cheminant à la surface des périthèces et même à l'intérieur de ceux-ci.

Les périthèces sont constitués par un seul ou plusieurs filaments mycéliens ramifiés dont toutes les branches s'enroulent et se pelotonnent pour former la masse ovoïde du grain d'amidon. On sait que les grains d'amidon s'accroissent et qu'on en trouve de toutes grosseurs dans la pulpe de la pomme de terre. Les grains d'amidon grossissent parce que tout l'ensemble du rameau mycélien ramifié constituant le périthèce croît et continue à se développer.

Le même filament ramifié forme une série de grains d'amidon. La figure 2, planche 142, montre un groupe de quatre grains formés par les ramifications d'un même filament mycélien masqué en haut de la figure : deux gros, A, B, et deux plus petits, C, D, naissant sur ces derniers. En réalité c'est le même grain ou le même périthèce qui constitue toute la masse; la séparation apparente en grains distincts résulte de l'étranglement du périthèce en certains points, soit par un filament mycélien rampant à la surface, soit par un filament étranger formant un collier qui étrangle la masse.

La masse F de la même figure 2 constitue, de la même façon, trois grains appartenant au même périthèce. Dans la figure 1 de la même planche on voit un périthèce constituant cinq gros grains et deux plus petits A, se développant à leur surface.

Cet étranglement des périthèces est la cause qui donne à certains grains d'amidon, comme ceux des graines des graminées, par exemple, leur forme irrégulière et bizarre.

La constitution des grains d'amidon est très nette dans la masse A, B, de la figure 2; on y voit les ramifications du filament E s'épanouir dans la masse. Dans le grain A de la figure 3, on distingue le pelotonnement et l'enroulement des ramifications mycéliennes du filament initial.

Cette constitution doit être étudiée à la loupe pour être perçue nettement; cet examen des figures grossies montre, de plus, une particularité importante; on peut observer sur les filaments intérieurs des grains, en certains points, des fructifications du type *Sporothricum*, c'est-à-dire constituées par un pédicule de longueur variable portant une spore terminale ronde ou ovale; ces fructifications existent dans beaucoup de grains dans les figures 1, 2, 3, 4, de la planche 142; on les verra très nettes dans le grain F de la figure 2. Dans la figure 4, planche 143, on remar-

quera à la fois, dans un grain, les fructifications du type *Sporothricum* [1] et celles du type *Fusarium*. On peut enfin, en suivant les filaments mycéliens isolés de *Fusarium*, trouver les deux espèces de fructifications *sur un même filament.*

Ce fait est important, car le type *Sporothricum* est le type fructifère normal de la moisissure organique qui constitue les grains d'amidon dans les tubercules de la pomme de terre et que nous allons maintenant étudier dans les tubercules eux-mêmes. La figure 5, planche 143, représente une préparation, colorée au dahlia, du liquide obtenu par raclage de la pulpe de pomme de terre. On y constate l'identité de forme des grains d'amidon avec les grains formés par le *Fusarium solani* in vitro et représentés dans la planche 142; les fructifications du type *Sporothricum* y abondent, et on constate qu'elles sont identiques à celles que contiennent les grains formés par le mycélium du *Fusarium solani*.

Dans les préparations de pulpe de pomme de terre raclée, colorées au dahlia, on trouve facilement de gros troncs mycéliens ramifiés dont les branches portent de grosses masses de périthèces ou grains d'amidon auxquels elles donnent naissance. La figure 2, planche 144, montre un rameau mycélien de ce genre. On distingue facilement les ramifications mycéliennes partant du gros tronc et entrant dans les périthèces qu'ils constituent.

L'identité du mode de formation des grains d'amidon, soit par la moisissure organique dans le tubercule, soit par la forme gonidienne *Fusarium* végétant librement à sa surface, apparaît nettement par la comparaison des figures 2, planche 144, et 4, planche 142.

Les grains d'amidon sont des formations identiques aux périthèces qui constituent la pulpe des fruits, d'une pomme ou d'une poire par exemple, identiques également aux périthèces constituant le tissu graisseux des animaux.

Dans toutes ces formations les plus fines ramifications du rameau mycélien formateur portent des appendices sporifères courts et des appendices spiralés, qu'il s'agisse d'un organisme animal ou d'un organisme végétal. C'est une arborisation touffue, dont les fines ramifications portent des appendices de ce genre, qui constitue la totalité de la masse de ces formations.

1. Je rapporte ce type fructifère au type *Sporothricum* bien qu'il en diffère, parce que c'est celui dont il paraît se rapprocher le plus. Je n'ai pas trouvé ce type dans la nomenclature existante.

J'ai recherché si la formation des grains d'amidon est une propriété spéciale de la moisissure organique du végétal qui ne se manifeste que dans les tubercules. J'ai recherché les grains d'amidon dans la tige; elle en contient également, bien qu'en très petite quantité relativement aux tubercules, et ils s'y forment de la même manière.

On peut conclure de ces observations relatives à la formation des grains d'amidon :

1° Que ceux-ci sont des formations (périthèces) de la moisissure organique spécifique du végétal.

2° Que le *Fusarium solani*, forme gonidienne de cette moisissure organique conserve, quand il se développe sur la pomme de terre, la même propriété de former des grains d'amidon.

3° Que la tubérisation est la manifestation, en certains points du végétal, de cette propriété de la moisissure organique spécifique poussée à un haut degré.

Si on a pu croire à une symbiose entre les végétaux supérieurs et des champignons endophytes parasites, c'est parce que, par culture des racines ou tubercules, on a obtenu ces formes de champignons et qu'on en a déduit le parasitisme.

Or il est prouvé dans cet ouvrage, par toute une série d'études dont les résultats concordent, qu'un végétal est une moisissure organisée et que la moisissure spécifique qui le constitue, transportée sur des milieux nutritifs artificiels, se développe sous des formes gonidiennes nouvelles et multiples.

Ce qu'on a considéré comme champignons endophytes parasites, ce sont ces formes gonidiennes de la moisissure organique spécifique; on les a obtenues parce qu'on a fait végéter le tissu végétal dans des conditions anormales.

La tubérisation des végétaux, qui pouvait paraître un argument en faveur de la symbiose des végétaux supérieurs avec des champignons endophytes parasites, est simplement une propriété physiologique normale de la moisissure organique spécifique; le parasitisme invoqué n'existe pas et la symbiose pas davantage, puisque les moisissures, considérées comme des parasites *normaux endophytes*, sont des formes gonidiennes de la moisissure organique spécifique.

Maladies bactériennes des végétaux.

Étude de la pourriture humide bactérienne de la pomme de terre.

Il ne sera étudié, ici, que cette seule maladie bactérienne parce que, étant très répandue, elle permet d'établir facilement les causes et la nature réelle des maladies bactériennes des végétaux en général.

Pendant les mois d'août et septembre 1924, et au cours de l'étude que je continuais à la campagne sur la tubérisation de la pomme de terre, je constatai qu'un grand nombre de tubercules étaient atteints de pourriture humide. Les tubercules, retirés du sol avec précaution, montraient un épiderme intact, bien qu'en certains points leur parenchyme soit transformé sur une grande étendue (largeur et profondeur) en une bouillie analogue à de la purée de pomme de terre très molle ou même en un liquide trouble, filant, de couleur crème. Cette bouillie et ce liquide, examinés au microscope, étaient constitués par une quantité énorme de bacilles et par des granulations de diverses grosseurs (Fig. 1, 2, pl. 145).

Cette pourriture bactérienne a déjà été étudiée par de nombreux observateurs; mais, de ces études, il est impossible de tirer une conclusion précise, car une dizaine d'espèces bactériennes ont été indiquées comme pouvant la causer.

Je cite ici à ce sujet quelques passages du livre de Delacroix et Maublanc[1].

« Je dois dire de suite que cette pourriture humide n'est pas le fait d'une seule espèce bactérienne, n'est pas une maladie due à une bactérie déterminée, spécifique; d'autre part, les divers organismes qu'on peut extraire de la pulpe pourrissante ne sont pas capables d'attaquer un tubercule sain, au moins dans la grande majorité des cas...

« Van Tieghem, le premier, a attribué au *bacillus amylobacter* des cas très nets de pourriture avec production d'acide butyrique; d'après Von Hall, cette bactérie existe bien, mais ce n'est pas à son action seule qu'il faut attribuer l'altération; d'autres bacilles joueraient même le principal rôle, et en particulier le *Bacillus solaniperda*...

« Mais, dans bien des cas, la pourriture humide des tubercules de pomme

1. Delacroix et Maublanc, *Maladies des plantes cultivées*, page 50, Baillère et Fils, Paris 1916.

de terre est due à d'autres bactéries et en particulier à celles que nous avons signalées précédemment comme capables de vivre en parasite sur la pomme de terre : les *bacillus solanincola, solanacearum, fluorescens, liquefasciens, phytophtorus, atrosepticus ;* ils agissent seuls ou, le plus souvent, aidés par des espèces vulgaires auxquelles ils ont ouvert la porte... ».

D'après cet exposé, une dizaine de bactéries diverses pourraient provoquer cette maladie qui serait, en somme, une attaque des tubercules par des parasites bactériens divers. Cette question, qui paraît ainsi fort compliquée, est en réalité simple.

J'ai indiqué plus haut que la bouillie molle qui constitue la pourriture humide est constituée par des bacilles et des granulations de diverses grosseurs; l'amidon du parenchyme a disparu.

On pourrait croire, par l'examen microscopique, que cette bouillie contient plusieurs espèces bactériennes, notamment plusieurs espèces bacillaires et plusieurs espèces de *micrococcus.* Mais nous savons, par les faits qui ont été indiqués au chapitre *Evolution des cultures bactériennes,* que ces différentes formes bactériennes peuvent appartenir à une même espèce et qu'elles sont les éléments de segmentation du mycélium ou les éléments sporifères des moisissures.

Effectivement, les bacilles et les granulations existant dans la bouillie de la pourriture sont les *éléments bactériens et sporifères de la moisissure organique des tubercules.*

Il est facile d'obtenir une culture pure de *Fusarium solani.* Il arrive qu'une telle culture, repiquée sur gélose, ne donne pas naissance à du mycélium aérien; elle peut se développer sous la forme d'une matière lisse, non villeuse ou même semi-liquide, dans laquelle se ramifient les éléments mycéliens du *Fusarium.* Examinant ce voile, on voit qu'il contient, outre les éléments normaux du *Fusarium,* une masse considérable de la bactérie contenue dans la pourriture humide et, en plus, des granulations sphériques identiques. Si l'on suit un rameau mycélien, puis les fines ramifications qu'il émet, on voit que celles-ci n'ont plus, à leurs extrémités, qu'une largeur égale à celle des bactéries et on voit qu'un certain nombre d'entre elles sont en voie de fragmentation en bactéries. Ceci est la constatation directe de la nature et de l'origine des bactéries de la pourriture humide de la pomme de terre; ce sont *les éléments de segmentation des fines ramifications mycéliennes terminales de sa moisissure organique spécifique.*

Inversement, et comme contre-épreuve, on peut reconstituer les formes gonidiennes caractéristiques de la moisissure organique de la pomme de terre en cultivant sur gélose soit la pulpe pourrie, soit la culture bactérienne pure qu'on peut en tirer.

De nombreux tubercules sont pourris jusqu'à la région centrale; à l'un de ces tubercules, on enlève avec précaution, sur une surface de cinq à six centimètres carrés, l'épiderme qui recouvre une région pourrie; avec un couteau stérile, sans remuer la masse, on enlève progressivement (en le flambant après chaque enlèvement) la bouillie de la pourriture jusque vers le centre du tubercule; puis, dans cette région, on prélève un peu de cette bouillie et on la cultive sur plusieurs tubes de gélose; après un temps variant de quatre à quinze jours environ, cette bouillie donne naissance exclusivement aux formes gonidiennes de la moisissure organique : *Fusarium solani*, *Spicaria solani*, *Citromyces* et *Penicilium solani*, etc. Aucune autre moisissure n'apparaît; si une espèce bactérienne étrangère aux tubercules existait dans la bouillie, on constaterait sûrement l'apparition de l'une des formes gonidiennes d'hyphomycètes qui sont en liaison spécifique avec elle.

Enfin, la preuve rigoureuse de la formation spontanée des bactéries de la pourriture humide par la moisissure organique spécifique de la pomme de terre est donnée par l'expérience suivante :

1° On lave soigneusement, sous un courant d'eau stérile et en les brossant, des pommes de terre *saines*, lisses, ayant des yeux rares et très peu profonds dans lesquels les poils de la brosse peuvent pénétrer; on les essuie et on en inclut une partie pendant douze heures dans un vase de verre entouré d'un mélange réfrigérant de glace pilée et de sel marin; d'autres pommes de terre sont placées pendant deux heures dans de l'eau stérile chauffée à 55°. Les pommes de terre ainsi traitées sont essuyées avec précaution à l'aide d'un linge stérile et les deux lots sont placés séparément dans deux cristallisoirs stériles et fermés. Au bout de trois ou quatre jours, on constate que, dans les deux lots, les pommes de terre sont atteintes de pourriture humide caractéristique. Cette pourriture contient des éléments bacillaires identiques à ceux de la pourriture spontanée des tubercules dans la terre.

La planche 145 représente :

1° Dans les figures 1 et 2 les éléments habituels de la pourriture bactérienne des tubercules qu'on vient d'extraire de la terre.

2° Dans les figures 3, 4, 5, les éléments de la pourriture bactérienne

de pommes de terre saines, soumises à la gelée pendant douze heures.

3° Dans les figures 6, 7, les éléments de la pourriture bactérienne de pommes de terre saines chauffées pendant deux heures à 55°.

4° Dans les figures 9, 10, 11, 12, les éléments bacillaires d'une culture pure, mal développée et semi-liquide, de *Fusarium solani* obtenue par culture de pulpe de pomme de terre saine.

Dans la pourriture humide de la pomme de terre, on rencontre des bacilles de diverses grosseurs et principalement un bacille énorme ayant une largeur de 3 à 10 μ et un bacille beaucoup plus fin (0 μ 4 à 0 μ 5 de large en moyenne) et de longueur variable selon son état de segmentation. L'origine de ces deux formes est facile à retrouver; la plus grosse (Fig. 1, 2, pl. 145) provient de la segmentation de la première végétation mycélienne anormale de la moisissure organique en transformation; cette végétation donne naissance, soit à une moisissure du type *Phytophtora*, soit au *Fusarium solani*, soit, si elle se segmente pour passer à la forme bactérienne, à la grosse bactérie de 3 à 10 μ de large; la petite bactérie correspond à la segmentation mycélienne du fin mycélium du type *Fusarium*.

Ces deux formes caractéristiques se retrouvent aussi bien dans la pourriture humide des pommes de terre gelées ou chauffées à 55° que dans la pourriture humide spontanée dans le sol.

Ces preuves sont encore complétées par le fait suivant : si l'on cultive en tube de gélose sucrée, soit la pulpe du centre d'une pomme de terre saine, soit le tissu raclé du centre de la tige aérienne saine, il se développe dans certaines cultures une matière épaisse, crémeuse, qui coule lentement au bas des tubes; cette matière crémeuse contient les éléments bacillaires caractéristiques de la pourriture de la pomme de terre, ou les reproduit si on l'ensemence en bouillon peptoné et sucré. La figure 8, planche 145, représente les formes bacillaires obtenues par culture du tissu sain de la tige aérienne prise à 20 centimètres au-dessus du sol.

Le fait principal, mis en évidence par ces démonstrations, est d'une importance considérable relativement à l'étiologie des maladies des animaux et des végétaux, car il démontre :

1° *Que les bactéries dont la présence est constatée dans les organismes vivants, sains ou malades, ne proviennent pas obligatoirement d'une infection extérieure.*

2° *Que ces bactéries peuvent facilement naître spontanément dans ces*

organismes et que l'élément qui leur donne naissance est la moisissure organique spécifique.

Dans ce cas déterminé, la cause première de la maladie n'est donc pas la bactérie présente dans les organes malades, mais l'ensemble des conditions qui ont déterminé la transformation, en culture bactérienne, de certains éléments de la moisissure organique spécifique. Il existe donc des maladies autogènes développant spontanément des germes bactériens.

De cette étude de la pourriture humide de la pomme de terre il résulte :

1° Que les éléments bactériens (bacilles et granulations) constatés dans la pourriture sont des éléments provenant de la moisissure organique de la pomme de terre.

2° Que ces éléments ne sont pas la cause initiale de la maladie et *qu'ils n'en sont qu'un résultat et un témoin.*

3° Que la cause initiale de la maladie est celle qui a déterminé la transformation de la moisissure organique en bacilles et granulations. Cette cause est bien connue des cultivateurs : c'est un excès persistant de l'humidité du sol (pluies trop fréquentes ou trop prolongées, sol marécageux).

Il est donc illusoire de chercher à stériliser le sol ou de brûler les organismes malades pour détruire les éléments bactériens, puisque ceux-ci se forment spontanément dans les végétaux sains et qu'ils ne sont pas la cause initiale de la maladie; les moyens employés pour la destruction des germes bactériens sont fatalement inefficaces; seul peut avoir un effet favorable un traitement opposé à la cause initiale, et ayant pour effet d'accroître la résistance des végétaux à cette cause.

Maladies de la pomme de terre.

Maladies de la pomme de terre dont la cause est attribuée à des champignons parasites.

Les plus répandues de ces maladies sont :

1° Le mildiou de la pomme de terre, attribué au *Peronospora infestans.*

2° La maladie du jaune (Verticilliose) attribuée au *Verticilium alboatrum* (Remecke et Berthold).

3° La maladie des taches brunes, attribuée à l'*Alternaria solani* (Sirauer).

4° La gale rhizoctonienne et la maladie des collerettes ou des manchettes, attribuées à l'*Hypochnus solani (Corticium solani* — Prilleux et Delacroix).

5° La gale commune attribuée à un *Actinomyces.*

6° La gale poudreuse, attribuée au *Spongospora subterranea.*

7° La gale noire variqueuse attribuée au *Synchytrium endobioticum* (Schilb).

***

Je ne ferai pas ici une étude successive de ces maladies; elles seront traitées en bloc, parce que la *série des champignons, considérés comme étant les parasites qui les causent, est celle des formes gonidiennes de la moisissure organique spécifique de la pomme de terre.*

La moisissure organique spécifique saine, normale, cultivée sur milieux artificiels, donne naissance à toute une série de formes gonidiennes ou végétatives parmi lesquelles sont comprises les *Phytophtora infestans*, *Verticilium alboatrum*, *Alternaria solani*, etc., considérées comme parasites.

Il ne peut faire aucun doute que ces formes sont intimement liées entre elles et qu'elles sont bien seulement des formes gonidiennes variées de la moisissure organique spécifique de la pomme de terre, car, ici l'observateur a à sa disposition trois méthodes différentes sûres qu'il peut employer comme moyen de contrôle :

1° La transformation directe par culture sur milieux artificiels variés. Une forme gonidienne prélevée directement sur le végétal et ensemencée sur des milieux artificiels divers subit des changements de forme

Deux formes originelles très différentes peuvent se transformer en une forme commune, la forme *Penicilium* par exemple.

2° La transformation d'une forme gonidienne en culture bactérienne (culture en milieux liquides) suivie de la transformation de celle-ci en hyphomycètes (report de la culture bactérienne sur milieux solides).

3° La transformation d'une forme gonidienne en d'autres formes par inoculation au cobaye et culture de ses organes.

A l'aide de ces divers moyens d'étude, toutes les formes gonidiennes peuvent être transformées facilement en *Penicilium* qui peut servir de contrôle pour chacune d'elles. Les planches 272, 273, contiennent les divers types du *Penicilium solani* obtenu par inoculation de pulpe de pomme de terre saine au cobaye ou développé spontanément sur la pulpe des tubercules. Du développement spontané de ces formes gonidiennes sur le tissu sain du végétal, nous pouvons conclure :

1° Que les différentes moisissures, considérées jusqu'ici comme étant des parasites d'origine étrangère apportés dans le végétal par infection, n'ont pas cette origine; *elles y naissent spontanément* et l'élément qui leur donne naissance est la moisissure organique spécifique normale. Ce fait ne peut pas être mis en doute, étant une loi générale pour tous les organismes animaux et végétaux.

2° Ces moisissures ne sont pas la cause initiale de la maladie; elles n'en sont que le résultat et le témoin. La moisissure organique spécifique n'abandonne sa forme végétative normale, pour prendre une forme gonidienne anormale et pathologique, que quand elle est en souffrance et atteinte par des conditions de vie défavorables.

3° La cause initiale de la maladie est celle qui met la moisissure organique spécifique en état de souffrance et provoque le changement de sa forme végétative.

Ces causes initiales, déterminées jusqu'ici comme étant l'excès ou l'insuffisance d'humidité du sol, de mauvaises conditions de nutrition se rapportant, soit à l'insuffisance ou à un mauvais choix des engrais, soit à un défaut de constitution chimique du sol, sont bien les causes réelles des maladies de la pomme de terre.

Dans une brochure concernant les maladies de la pomme de terre, de Ducomet et Foex, la cause initiale de ces maladies est discutée. Voici quelques passages concernant ce point [1] :

1. Ducomet et Foex, les Maladies de la pomme de terre, *Publication des offices agricoles*, librairie de la « Maison Rustique », 26, rue Jacob, Paris.

« On a longtemps cru que la dégénérescence qui se traduit par une diminution progressive de la productivité était une fatalité. On admet encore couramment qu'il s'agit soit, d'un *vieillissement de la variété*, soit *d'un état de misère déterminé par des conditions culturales défectueuses*, soit d'une culture *prolongée dans le même milieu sans renouvellement du plant*, soit *de l'action débilitante des attaques réitérées de certaines maladies* (mildiou de la pomme de terre par exemple).

« D'autre part, des observations précises, des expériences rigoureuses méthodiquement conduites, ont révélé *qu'il s'agit en réalité de maladies infectieuses, contagieuses héréditaires, incurables, dont la gravité croît avec les générations* ».

Nous venons de voir que ces maladies ne sont pas causées par des parasites, au véritable sens du mot, puisque les moisissures auxquelles on a donné cette qualification *naissent spontanément* sur les tissus du végétal en état de souffrance ou dégénérescence; la maladie pouvant évoluer spontanément, il n'est donc pas permis de lui donner le qualificatif d'infectieuse.

En effet, les expérimentateurs qui ont réalisé des expériences d'infection ignoraient l'existence de la formation spontanée des germes qu'ils considéraient comme infectieux; que les bactéries de la pourriture et le *Peronospora infestans*, par exemple, naissent spontanément sur le végétal et que la maladie, ainsi développée spontanément, ne reconnaît pas pour cause originelle une infection par cette forme végétative.

La transmission d'une maladie d'un sujet à un autre par infection existe peut-être, mais il ne sera permis de porter un jugement sur la réalité et l'importance de cette infection qu'après de nouveaux essais de contamination dans lesquels on aura eu soin d'éliminer toutes les causes d'erreur liées à la possibilité d'une évolution spontanée de la maladie chez les sujets soumis à l'infection.

Jusqu'à ce que cette détermination soit faite, on doit considérer que les maladies de la pomme de terre *ne sont pas des maladies infectieuses et contagieuses et qu'elles résultent d'un état de misère déterminé par des conditions culturales ou météorologiques défectueuses.*

Maladies de la pomme de terre dont l'agent causal n'est pas déterminé.

Ces maladies sont :

La frisolée et mosaïque.

L'enroulement.

La bigarrure.

De multiples recherches ont déjà été faites pour déterminer les agents de ces maladies. Les explications précédentes rendent compte de l'inutilité de cette recherche. Quand un tissu dépérit, il perd progressivement ses propriétés physiologiques fondamentales et, parmi elles, celle de faire des grains de chlorophylle; il jaunit, puis devient ocre et brun. Dans le cas des maladies indiquées ci-dessus, le dépérissement se produit en des points localisés, sans qu'il y ait formation d'une moisissure à la surface du végétal.

La connaissance de la nature et de la constitution des tissus végétaux nous indique que la nature de ces maladies ne diffère pas en réalité de celle des maladies caractérisées par une végétation mycélienne extérieure, *celle-ci n'étant qu'une expansion extérieure de la moisissure organique malade;* celle-ci, en état de souffrance, perd progressivement sa chlorophylle (mosaïque et bigarrure) ou végète d'une façon anormale; la croissance nulle en certains points, persistante ou exagérée en d'autres, a pour effet de déterminer la frisolée et l'enroulement. Ces faits expliquent pourquoi on n'observe que les éléments anatomiques habituels dans les régions malades.

La démonstration des faits énoncés jusqu'ici ne pouvait être complète et décisive que par la *reproduction spontanée, en partant des tissus sains, des divers types des moisissures considérés jusqu'ici comme les parasites qui sont les agents infectieux des maladies de la pomme de terre.*

Cette démonstration, faite dans le chapitre suivant, établit que toutes les moisissures, considérées comme parasites de la pomme de terre, *sont des formes gonidiennes de sa moisissure organique spécifique.*

Formes gonidiennes de la moisissure organique spécifique de la pomme de terre. Évolution de cette moisissure quand on la cultive sur des milieux nutritifs artificiels.

Les principaux champignons qui sont considérés comme les parasites qui déterminent les maladies de la pomme de terre sont :

1° Le *Phytophtora infestans* (mildiou).

2° Le *Fusarium solani*, pourriture sèche et momification des tubercules).

3° Le *Verticilium alboatrum* (maladie du jaune).

4° L'*Alternaria solani* (maladie des taches brunes).

5° *L'Hypochnus solani* (maladie des manchettes ou collerettes, et variole ou gale rhizoctonienne des tubercules).

6° Le *Synchytrium endobioticum* (gale verruqueuse).

7° Le *Spongospora subterranea* (gale poudreuse).

La question de la spécificité des quatre premiers champignons dans les maladies qu'ils provoquent peut être facilement jugée par la culture du tissu sain de la tige aérienne de la pomme de terre.

Le procédé employé pour cette culture a été décrit antérieurement (Page 327); il est facile de la faire en évitant toute souillure des tissus raclés du centre de la tige, si on la prend assez grosse. On choisit des tiges saines dans un champ dont les individus sont exempts de maladies et sur des pieds éloignés l'un de l'autre. Les cultures faites sur gélose très sucrée (maltose 5 %, glucose 5 %) sont gardées à la température de la chambre, à la lumière.

Au bout de trois à cinq jours (quelquefois six ou huit), on voit se développer sur les tissus cultivés des colonies de moisissures qui se rapportent aux types suivants :

1° *Fusarium solani.*

2° *Spicaria solani.*

3° *Monostérigmate.*

4° *Verticilium solani* (V. *alboatrum).*

5° *Phytophtora infestans.*

6° *Alternaria solani.*

7° *Penicilium solani.*

Les figures 1, 2, 3, de la planche 146, représentent trois photographies de colonies de *Phytophtora infestans* nées sur les tissus cultivés de

la tige saine. L'examen des gonidies que contiennent ces photographies ne laisse aucun doute sur leur identification. La figure 1 contient, outre les gonidies isolées, plusieurs des filaments caractéristiques (hyphes sporifères) qui, souvent, en portent une série.

La figure 7 représente le *Spicaria solani*, qu'on obtient plus fréquemment que le *Phytophtora*.

Les figures 8, 9, 10 représentent divers aspects d'une culture d'*Alternaria solani*. Celui-ci n'est qu'une forme du type *Fusophragmium ;* comme celui-ci, il représente une étape du développement vers la forme *Penicilium*.

Le *Verticilium solani (Verticilium alboatrum)* est représenté dans les figures 3, 4, 5, planche 263, et 8, 9, 10, planche 276). Dans l'étude de la fièvre aphteuse et de la vaccine, dont l'agent pathogène est la moisissure organique de la pomme de terre, j'ai obtenu, de la sérosité des aphtes et du virus vaccinal, le *Verticilium alboatrum* facilement transformable en d'autres formes gonidiennes caractéristiques.

Quant au *Fusarium solani*, il a déjà été représenté dans la planche 143.

Le *Penicilium solani* est, d'autre part, représenté dans les planches 272, 273.

Ainsi, en cultivant le tissu sain, non souillé, du centre de la tige aérienne de la pomme de terre, on y voit naître spontanément les champignons qu'on a considérés comme des parasites infectants spécifiques de ces maladies :

Le *Phytophtora infestans* qui cause, croit-on, le mildiou de la pomme de terre.

Le *Verticilium solani* qui causerait la maladie du jaune.

L'*Alternaria solani* qui causerait la maladie des taches brunes.

La *formation* autogène de ces moisissures *sur les tissus sains* indique donc qu'elles sont des formes gonidiennes de la moisissure organique du végétal, *donc spontanées chez lui, et non apportées par infection ;* elles sont donc un témoin de la maladie, mais non sa cause déterminante.

J'ai, en outre, obtenu deux autres formes gonidiennes intéressantes par culture du tissu central de la tige de pomme de terre :

1° Une moisissure représentée dans la figure 5, planche 146, qui paraît être une forme évolutive de la moisissure organique vers la forme *Aspergillus ;* elle forme de rares gonidies de *Phytophtora* (Fig. 4, pl. 146); ses hampes gonidiennes possèdent certains caractères de la forme *Vertici-*

lium, mais sont nettement distinctes de celles du *Verticilium alboatrum*. J'ai obtenu cette même forme gonidienne par transformation des cultures de tétanos, maladie dont l'agent pathogène est la moisissure organique de la pomme de terre.

2° Une forme monostérigmate du type *Acremonium alternatum* (Fig. 6, pl. 146).

Si, au lieu de la tige, on cultive sur gélose la pulpe obtenue par raclage ou écrasement d'une parcelle de parenchyme prise au centre d'un fruit ou au centre d'un tubercule sain, on observe dans les cultures la formation spontanée des types de moisissures suivants :

Dans les cultures du fruit : les *Fusarium*, *Spicaria*, *Sterigmatocystis* et *Penicilium solani*.

Dans les cultures de tubercules sains : *Phytophtora infestans*, *Fusarium*, *Spicaria*, *Monosterigmatis*, *Aspergillus*, *Sterigmatocystis*, *Citromyces*, *Penicilium solani*.

Par culture de la pulpe des régions d'un tubercule atteintes de pourriture brune, j'ai obtenu une forme gonidienne bien caractérisée (Fig. 7, pl. 148) qui paraît être une forme d'évolution du *Verticilium solani (Verticilium alboatrum)* vers la forme *Penicilium*. Cette moisissure peut, en effet, être considérée comme un *Verticilium*. Sa culture s'est transformée à la longue en forme *Penicilium*. Cette moisissure est fort intéressante, car je l'ai obtenue par transformation d'une culture bactérienne de l'agent pathogène de la fièvre aphteuse, agent qui est la moisissure organique de la pomme de terre.

Dans les cultures sur gélose de la pulpe obtenue par raclage du parenchyme de pommes de terre saines, il se forme une moisissure blanche généralement stérile au début; les fructifications y apparaissent au bout d'un temps variable; c'est au bout d'un à deux mois seulement que j'y ai vu apparaître des fructifications de *Phytophtora*.

Il ne faut pas déduire de l'absence de fructifications sur une moisissure, et même de l'absence de moisissures dans une culture, qu'il ne s'en formera pas; ces recherches doivent être conduites avec une grande patience; on doit ensemencer un nombre suffisant de tubes et *les conserver très longtemps;* c'est, en effet, au bout de plusieurs mois, quelquefois six mois ou un an, que s'observent les transformations spontanées de moisissures les plus curieuses.

C'est ainsi que j'ai obtenu une très belle culture de *Phytophtora;* cette culture se reproduit sur gélose sucrée et y a gardé son type jusqu'ici; les

gonidies très abondantes se forment, soit en groupe à l'extrémité de filaments ramifiés, soit isolément à l'extrémité d'un filament, soit le long des rameaux (Fig. 6, 7, 8, pl. 149).

Ainsi, le Phytophtora infestans naît spontanément in vitro aussi bien sur les tissus sains des tubercules que sur ceux de la tige.

Ces faits établissent donc *que les moisissures* que l'on a considérées comme des champignons parasites, causes des maladies de la pomme de terre, *sont des formes gonidiennes de la moisissure organique du végétal et peuvent toutes apparaître spontanément en un point quelconque de la plante.*

D'autres démonstrations viennent encore appuyer la preuve décisive qui vient d'être donnée; elles sont fournies :

1° Par la transformation directe, spontanée, du type *Phytophtora* en type *Fusarium*, et du type *Fusarium* en type *Penicilium*.

Si l'on casse en deux parties une pomme de terre malade présentant les zones mortifiées et brunes attribuées au *Phytophtora* et qu'on suive la moisissure dès son apparition, on remarque :

A. Qu'au début elle est constituée par un mycélium à gros filaments dont les articles se fragmentent très facilement (Fig. 1, 2, 3, 4, 5, 6, pl. 147). Ceux-ci constituent la bactérie énorme décrite antérieurement dans la pourriture humide. Il s'agit bien du *Phytophtora infestans*, car on trouve dans les préparations des gonidies caractéristiques (Fig. 6, pl. 147). On y trouve, en outre, de très grosses gonidies bourrées de grosses spores (Fig. 3, pl. 147). La plupart des articles mycéliens sont, d'autre part, remplis de mêmes spores de formation endogène (Fig. 2, 3, 4, 5). C'est cette forme que H. Pethy Bridge paraît avoir décrite comme une espèce nouvelle (*Phytophtora erythroseptica*, Pethy Bridge, Nov. Spec.) [1]. Il n'y a là qu'une forme, non une espèce; il ne peut, d'ailleurs, exister plusieurs espèces de *Phytophtora infestans*, celui-ci n'étant qu'une forme végétative, extérieure au végétal, de sa moisissure organique et ne pouvant pas lui-même, pour cette raison, constituer une espèce.

Le *Phytophtora infestans* n'est d'ailleurs qu'un type rudimentaire de la forme *Peronospora* de la moisissure organique de la pomme de terre. Cette forme, qui se confond avec la forme *Botrytis cinerea*, est représentée, figure 1, planche 301 *bis*. On peut l'obtenir par culture de la pulpe des organes d'un cobaye inoculé avec le jus du parenchyme de tu-

1. Pethy Bbidge, *The Scient. Proc. of the Royal Dublin Society*, 1913, p. 530

bercule ou en plaçant des feuilles de pomme de terre dans un cristallisoir humide maintenu à 24-26°.

On a déjà observé que, dans les lésions des tubercules, le mycélium du Phytophtora ne persiste pas et est remplacé par celui d'autres espèces, notamment les Fusarium et Spicaria solani.

L'explication de ce fait est fournie par l'examen journalier d'une colonie de Phytophtora; *au bout de quelques jours on voit naître, sur les gros filaments mycéliens de celui-ci, de fins filaments portant des fructifications caractéristiques du Fusarium solani* (Fig. 2, pl. 148).

B. Qu'en observant le développement des cultures de *Fusarium solani* in vitro, on y remarque assez fréquemment une transformation caractéristique et progressive (Fig. 1, 2, 3, 4, pl. 148); des spores rondes identiques à celles du *Penicilium solani* se développent extérieurement sur les filaments mycéliens; plus tard, certains filaments de *Fusarium* donnent naissance à des branches terminées par les fructifications de *Penicilium solani* (Fig. 4, 5, pl. 148).

La transformation est marquée par l'apparition d'une tache verte (colonie de *Penicilium*) sur le bord de la culture de couleur crème du *Fusarium solani.*

2° Par la transformation directe du *Phytophtora infestans* en *Mucor solani*, et de celui-ci en *Penicilium solani.*

Les figures 1, 2, 3, 4, planche 149, sont des photographies d'une culture de *Phytophtora infestans* en voie de transformation en type *Mucor;* la transformation s'opère, soit dans la culture originale même, soit sur la culture reportée sur gélose in vitro (Fig. 5, 6, 7, pl. 149); en certains points (Fig. 5 et 6) le mycélium forme quelques fructifications identiques aux gonidies du *Phytophtora.*

Cette forme *Mucor* donne naissance au *Penicilium solani* quand on la fait passer par l'organisme du cobaye.

3° Par la transformation spontanée de la bouillie de pourriture humide de tubercules en moisissure possédant à la fois des fructifications du type *Fusarium*, d'autres analogues à celles du *Phytophtora*, et enfin quelques formations des types *Alternaria* et *Ovularia.*

Pour cette transformation, j'ai étalé sur gélose la bouillie de pourriture humide des tubercules ne contenant pas d'autres éléments que ceux contenus dans les figures 1 et 2, planche 145; c'est cette bouillie qui a servi à établir les préparations photographiées.

Les figures 7, 8, 9, 10, planche 147, contiennent, à la fois, des gonidies

du type *Phytophtora* et des fructifications de *Fusarium*, quelquefois sur le même filament mycélien. La figure 7 contient des formes d'*Alternaria solani*. Enfin, certaines gonidies prennent une forme qui n'a pas été décrite; elles sont bi ou triloculaires et souvent échinulées.

Cette variabilité des formes fructifères dans une même moisissure montre combien ont peu de valeur les caractères qui ont servi à distinguer un grand nombre d'espèces par la forme de leurs fructifications. On retrouve d'ailleurs facilement l'origine de ces formes en examinant la constitution du parenchyme des végétaux; dans une feuille verte de pomme de terre, on retrouvera facilement les éléments identiques aux gonidies de *Phytophtora* ou aux dilatations en chapelet des *Alternaria*, ou aux fructifications de l'*Hypochnus solani*.

***

En appliquant à l'étude de la tubérisation et des maladies de la pomme de terre les notions fournies par l'étude de la constitution des tissus des végétaux, il a été démontré successivement :

1° Que la tubérisation de la pomme de terre n'est pas due au parasitisme d'un champignon endophyte, le *Fusarium solani*, et qu'elle est réalisée par la moisissure organique spécifique du végétal dont le *Fusarium solani* est une forme gonidienne.

2° Que la pourriture humide ou bactérienne de la pomme de terre résulte, non pas d'une infection par un bacille hétérogène, mais de la transformation de la moisissure organique en sa forme végétative bactérienne sous l'influence de conditions culturales ou météorologiques défavorables.

3° Que, dans un organisme végétal, la moisissure organique peut donner naissance spontanément à une végétation bactérienne, sous l'influence de causes extérieures qui la mettent en état de souffrance (action de la gelée et d'un échauffement trop considérable).

4° Que les formes bactériennes de la culture ainsi développées sont bien celles de la moisissure organique du végétal ou de ses formes gonidiennes.

5° Que la culture in vitro des tissus de plantes saines donne naissance aux mêmes formes bactériennes que la pourriture spontanée des végétaux en culture.

6° Que la culture de la pourriture bactérienne, faite dans certaines

conditions, réalise la reconstitution des formes gonidiennes de la moisissure organique

7° Que la culture des tissus sains de la plante donne naissance, spontanément, aux moisissures qui ont été considérées comme des champignons parasites et infectants :

Phytophtora infestans, *Spicaria solani*, *Fusarium solani*, *Verticilium alboatrum*, *Alternaria solani*, etc.

Ces faits démontrent que les maladies de la pomme de terre ne sont pas dues à des champignons parasites et infectants et ne sont pas contagieuses. Elles sont la manifestation de l'état de misère physiologique provoquée par des conditions culturales défectueuses ou par des conditions météorologiques défavorables.

Les divers types de moisissures qui apparaissent sur les régions malades sont des transformations anormales de la moisissure organique, c'est-à-dire des moisissures autogènes. Elles sont un témoin de la maladie, mais non pas sa cause initiale.

La maladie ne se manifeste pas obligatoirement par sa végétation extérieure sous une forme déviée; elle se manifeste aussi, simplement, par la mort du tissu (frisolée, enroulement, mosaïque, brunissure).

On s'explique ainsi pourquoi on n'a jamais pu rencontrer dans les tubercules, au moment de la plantation, les spores ou gonidies des moisissures incriminées comme cause des maladies qui atteindront ultérieurement la plante ou végétation; on ne les a pas trouvées parce qu'elles n'existent pas, les maladies étant spontanées.

L'emploi des antiseptiques en vue de détruire les spores des parasites n'a donc pas de raison d'être et il ne peut en résulter aucune action efficace.

Les dégâts causés aux plantes par ces maladies ne peuvent être évités que par une amélioration des conditions culturales et par des moyens qui permettent de diminuer l'influence des conditions météorologiques défavorables.

V. Maladies de la vigne.

Les diverses maladies de la vigne sont, comme celles de la pomme de terre, *des maladies spontanées*, dues à des conditions culturales défectueuses et surtout à des conditions météorologiques défavorables; les lésions qui caractérisent ces maladies sont dues à une déviation de forme de la moisissure organique malade et non pas à des champignons parasites; en effet, les *Plasmopara, Botrytis cinerea. Oïdium, Guignardia,* sont des formes gonidiennes ou végétatives de la moisissure organique de la vigne.

Les bactéries qu'on a signalées dans certaines maladies, *le Bacillus uvæ* (Guggini et Macchiati, *Maladie bactérienne des grappes), le Bacillus vitivorus* (Baccarini, *Gommose bacillaire)*, sont des formes bactériennes de la moisissure organique de la vigne sans rapport avec la cause initiale de la maladie. Ici, comme pour les maladies bactériennes de la pomme de terre, il n'y a pas infection, la formation des bactéries étant spontanée; celles-ci ne sont qu'un témoin de la déchéance de la moisissure organique et non la cause de cette déchéance.

Il ne sera question ici que de trois des maladies principales de la vigne : le mildiou, la pourriture grise des raisins et la pourriture noire.

Mildiou et pourriture grise des raisins.

Le mildiou est causé par le *Plasmopara viticola*, la pourriture grise des raisins par le *Botrytis cinerea.*

J'ai réuni ces deux maladies dans la même description, parce que ces deux moisissures sont identiques : le *Plasmopara* est le *Botrytis* et réciproquement. Cette identité ne peut faire aucun doute, car il est très facile de constater que, dans une même touffe de fructifications, les deux formes attribuées au *Plasmopara viticola* et au *Botrytis cinerea* existent côte à côte.

Déjà, dans les dessins de ces deux moisissures[1] que contiennent plu-

1. Voir à ce sujet :
Engler et Prantl, *Die natürlichen Pflanzfamilien*, etc., fig. 100 et 226 (C).
Delacroix et Maublanc, *Maladies parasitaires des plantes cultivées*, p. 103 et 249.
Duggar, *Fungus diseaser of plants*. figures 53 et 74.

sieurs ouvrages, on se rend compte, soit de la fantaisie de ces représentations, soit de l'analogie qui existe entre ces moisissures. Dans la figure 100 du traité de Engler et Prantl, une partie des fructifications (à gauche) peut être prise pour le *Botrytis cinerea*, tandis que l'autre partie serait du *Plasmopara.*

Cette difficulté d'appréciation résulte du fait que les dessins des moisissures sont souvent éloignés de leur forme, les représentent mal, et qu'en schématisant la représentation, l'auteur la déforme. Une description ne peut être exacte et éviter toute confusion que *si on la complète par des photographies.*

On obtient facilement le *Botrytis cinerea* en mettant une grappe de raisin saine dans un petit cristallisoir couvert. Avec une aiguille à pointe recourbée, on enlève quelques touffes de la moisissure et on les dépose sur de l'eau (quatre ou cinq gouttes) placée sur une lame de verre; on sèche à chaud, on colore au dahlia et on lave à l'eau chaude. Dans ces préparations on constate, à la fois, la présence des gonidiophores longs et robustes du *Botrytis cinerea* (Fig. 1, 2, pl. 150) et des gonidiophores plus courts (Fig. 3,) analogues à ceux qui ont été décrits pour le *Plasmopara.* De plus, on constate la formation de gonidies sessiles sur toutes les ramifications mycéliennes moyennes et fines (Fig. 3 et 6, pl. 150). A l'extrémité de quelques gonidiophores ou de filaments isolés, on constate fréquemment une fructification en forme de boule analogue à celle d'un *Mucor* (Fig. 2 et 3).

L'identité entre le *Plasmopara viticola* et le *Botrytis cinerea* est établie également par les faits suivants qui démontrent, en plus, que la moisissure unique portant ces deux noms est une forme de la moisissure organique de la vigne.

1° Les deux moisissures, cultivées sur gélose sucrée et repiquées tous les huit jours, donnent naissance, spontanément, à la forme *Penicilium* de la moisissure organique de la vigne (Fig. 6, 7, pl. 150).

2° Si l'on stérilise à la flamme la périphérie de grains de raisins sains, et qu'on ensemence sur gélose un fragment de pulpe pris au centre du grain, on obtient dans les cultures, soit la forme *Penicilium* de la moisissure organique de la vigne, soit la forme *Plasmopara* (ou *Botrytis)*, soit ces deux formes à la fois.

Il résulte donc de ces faits :

1° Que le *Plasmopara viticola* et le *Botrytis cinerea* sont une seule et même moisissure.

2° Que cette moisissure n'est pas un parasite: elle est une forme gonidienne de la moisissure organique de la vigne.

3° Que la cause initiale du mildiou et de la pourriture grise n'est pas la moisissure constatée sur les feuilles, les tiges ni sur les raisins; celle-ci n'est que le témoin de la maladie dont la cause immédiate réside dans des conditions météorologiques défavorables, notamment l'excès d'humidité.

4° Que l'emploi de substances parasiticides contre ces maladies n'est pas justifié et ne peut avoir aucun effet favorable, parce qu'il n'exerce aucune influence sur la cause initiale qui les provoque.

Le *Botrytis cinerea* se développe, disent les mycologues, sur la plupart des végétaux en décomposition. Quand on met à pourrir des feuilles de végétaux divers, on voit en effet se développer une moisissure qui paraît être la même; mais, examinée avec soin, on voit qu'elle diffère pour chaque espèce végétale et que pour chacun d'eux elle constitue une forme analogue à celle qu'on a désignée *Phytophtora* pour la pomme de terre, *Peronospora schachtii* pour la betterave, *Sclerospora* pour les graminées. *Plasmopara* pour la vigne; on verra plus loin que, pour la laitue, elle se confond avec le *Bremia lactucæ*.

L'examen attentif de chaque forme permet de la différencier des autres.

Ces faits sont mis hors de doute par *l'origine du Botrytis de chaque espèce*. En effet, si l'on examine certains gonidiophores d'espèces très éloignées, telles que ceux du *Botrytis* de la vigne (Fig. 1, pl. 150) et ceux du *Botrytis* (Fig. 1, pl. 151) de la laitue, on voit qu'ils sont semblables; cette identité résulte du fait que les gonidiophores des Botrytis *sont le mode de ramification terminale des filaments mycéliens qui constituent le parenchyme des tissus*. En dissociant finement avec des aiguilles le parenchyme d'une feuille saine dans une goutte d'eau, on arrive à en isoler des filaments mycéliens ramifiés (émanant des nervures) rigoureusement identiques aux gonidiophores des *Botrytis*; on trouvera la démonstration de ces faits dans les figures 1, 2, 3, 4, de la planche 153, qui contiennent des filaments mycéliens isolés du parenchyme d'une feuille *saine* d'Althæa; l'une d'elles (Fig. 1) est rigoureusement identique à un gonidiophore de *Botrytis*.

Les Botrytis, Peronospora, Sclerospora, Phytophtora, etc. *sont donc la végétation des filaments mycéliens normaux du parenchyme développée à l'extérieur des tissus végétaux.*

Ajoutons, en outre, que les gonidies des *Botrytis* ou de toutes les moisissures rangées dans les Péronosporacées *sont homologues des cellules normales du parenchyme*, de même que la hampe du gonidiophore et ses ramifications sont homologues d'un tube criblé.

Pourriture noire des raisins.

Cette pourriture est attribuée au *Guignardia bildvellii*.

Sur les grains de raisins atteints de pourriture noire se développent des pycnides et des spermogonies et, en plus, certaines pycnides émettant une forme gonidienne qui est du type *Sporothricum*.

Le *Guignardia bildvellii* est une déviation de forme de la moisissure organique de la vigne ainsi que le démontrent les faits suivants :

1° Si l'on retire avec une pointe mouillée un peu du contenu dissocié des pycnides et qu'on le cultive sur gélose sucrée, la forme gonidienne *Sporothricum* spéciale à certaines pycnides se développe dans la culture.

2° Si l'on cultive sur gélose sucrée soit la pulpe du tissu sous-cortical, soit la pulpe du tissu médullaire (recueillie sans souillure) de sarments non malades prélevés sur des pieds exempts de toute atteinte, on obtient dans les cultures la même forme de *Sporothricum* que celle qui pousse spontanément sur les pycnides ou qu'on obtient dans les cultures ensemencées avec leur contenu.

La culture de cette forme *Sporothricum* a une couleur vert olive sale et devient gris noirâtre par la suite.

Les pycnides ou sclérotes du Guignardia bildvellii sont donc des formations anormales de la moisissure organique de la vigne, et non des formations d'un parasite hétérogène.

Les *Conothyrium diplodiella* (rot blanc de la vigne) et le *Septoria ampelina* (mélanose) sont des formations de la moisissure organique de la vigne qui se confondent avec le *Guignardia bildvellii*.

Il résulte de cette étude que, comme dans le cas de la pomme de terre, les maladies de la vigne ne sont pas causées par des parasites, mais par des conditions culturales ou météorologiques défavorables; les moisissures ou formations diverses qui caractérisent ces maladies n'en sont que les témoins et non la cause initiale; elles sont des formes végétatives anormales de la moisissure organique de la vigne.

Ces maladies n'étant pas de nature parasitaire et les moisissures telles

que le mildiou ou *Botrytis*, l'*Oïdium*, le *Guignardia bildvellii*, étant des formations de la moisissure organique, leur traitement par des produits chimiques anti-parasitaires est donc illogique. Si certains produits chimiques ont une action favorable sur certaines de ces maladies ce n'est pas par destruction des moisissures considérées comme leur cause initiale, car cette destruction entraînerait inévitablement celle de la moisissure organique moins résistante; elles ne peuvent agir qu'en stimulant, au contraire, la végétation de celle-ci.

VI. Maladies de la laitue.

Je n'ai étudié que la maladie attribuée au *Bremia lactucæ*, le Meunier.

Le *Bremia lactucæ* n'est pas un parasite; c'est la forme *Peronospora* (ou *Botrytis cinerea)* de la moisissure organique de la laitue.

Il suffit, pour reproduire la moisissure qui détermine le Meunier, de mettre quelques feuilles de laitue saines dans un petit cristallisoir fermé; elles pourrissent et se recouvrent d'une moisissure abondante grise qui est un *Botrytis cinerea*, mais qui, en réalité, est le *Bremia lactucæ;* en effet, des préparations convenables de cette moisissure montrent, à côté de gonidiophores typiques de *Botrytis cinerea* (Fig. 1, pl. 151), des gonidiophores de divers types, caractéristiques du *Bremia lactucæ* (Fig. 2, 3, 4, 5, 6, pl. 151). On remarque, en outre, qu'il y a formation de gonidies tout le long des rameaux (Fig. 7).

Repiqué sur gélose, le *Bremia lactucæ* montre des transformations spontanées habituelles dans les moisissures organiques des végétaux cultivées in vitro :

1° La transformation spontanée en *Fusophragmium* (Fig. 10).

2° La transformation en *Verticilium* (A, fig. 9, pl. 151).

3° La transformation en une forme gonidienne encore non décrite *(Stylosporium)*. Les spores stériles, naissant le long des rameaux, sont constituées par une courte baguette droite ou légèrement arquée (B, B, fig. 9). J'ai retrouvé cette même forme gonidienne en cultivant sur carotte sucrée les spores des taches ocracées attribuées au *Septoria lactucæ ;* dans ce cas, il existait, outre les spores isolées le long des rameaux de nombreux groupes de quatre spores réunies à l'extrémité d'un court rameau latéral à la façon des stérygmates d'un *Verticilium.*

4° La transformation en forme *Penicilium ;* des filaments émanant directement du mycélium du *Bremia lactucæ* se terminent par les fructifications caractéristiques de *Penicilium.* Cette transformation a déjà été signalée et figurée pour le *Plasmopara viticola.*

Il ne peut faire aucun doute qu'il s'agit bien là de transformations, car les fructifications qui les caractérisent s'observent sur des filaments mycéliens naissant sur les gros rameaux du *Bremia lactucæ.*

VII. Maladies attribuées aux Urédinées.

Les urédinées sont considérées actuellement comme des champignons parasites caractérisés par des spores de formes spéciales et par une évolution particulière. Leur présence sur les végétaux se manifeste par des pustules ou des érosions disséminées sur les feuilles et sur les tiges. Elles atteignent un nombre considérable de végétaux et seraient les agents d'un nombre considérable de maladies graves.

Il ne sera question ici que de quelques types d'Urédinées pris comme exemples en vue de déterminer la nature des maladies dues, croit-on, à leur parasitisme.

Nous étudierons successivement :

1° Le *Puccinia malvacearum*, formant des pustules sur les feuilles de l'*Althæa officinalis*.

2° Les *Puccinia graminis*, et *Puccinia triticina*, agents de la rouille du blé.

3° Le *Puccinia maïdis*, agent de la rouille du maïs.

Étude du Puccinia malvacearum.

Le *Puccinia malvacearum* forme sur la face inférieure des feuilles de l'*Althæa officinalis* un grand nombre de pustules hémisphériques brunes contenant des spores. Notons que ces pustules ne se forment pas sur les individus jeunes, en état de croissance, mais en automne sur les individus en voie de déclin.

Ces pustules ne sont pas formées par un champignon parasite de l'ordre des Urédinées, mais par la moisissure organique de l'*Althæa* en voie de déchéance.

La démonstration de ce fait résulte :

1° De l'existence, dans le parenchyme sain et normal de la feuille de l'*Althæa*, d'éléments normaux identiques à ceux des téleutospores d'un uredo.

2° De l'origine des téleutospores et de leur formation par les rameaux mycéliens du parenchyme normal de la feuille.

3° De l'étude de la constitution du parenchyme normal de la feuille de l'*Althæa*.

4° De la formation, par culture des spores d'un uredo, des formes gonidiennes de la moisissure organique de l'*Althœa*.

5° De la formation, par culture de la pulpe du tissu central de la tige saine, des formes gonidiennes identiques à celles qui se développent par culture des spores d'un uredo.

Nous étudierons successivement les éléments constitutifs de l'uredo, la constitution du parenchyme de la feuille et les formes gonidiennes obtenues par culture des spores de l'uredo.

Eléments constitutifs d'un uredo et du parenchyme de la feuille.

Le contenu d'un uredo étant dissocié dans une goutte d'eau sur une lame de verre, fixé par dessication rapide puis coloré au dahlia, on remarque d'abord que la forme des téleutospores (Fig. 1, 2, pl. 152) est loin d'être constante; on en trouve bien quelques-unes qui ont la forme allongée figurée par certains auteurs (A, B, fig. 152), mais la plupart ont une forme différente; au lieu d'être biloculaires, elles peuvent présenter trois ou quatre loges (D, fig. 1); d'autres sont uniloculaires (E, fig. 1, B, B', fig. 2). D'autres sont prolongées à leur extrémité par un filament mycélien (A, A, fig. 2) ou par une deuxième spore (E, fig. 1); ce dernier dispositif, qui est celui des *Alternaria*, se constate dans la plupart des cultures de *Fusophragmium*; les éléments décrits ici sont, en effet, des fructifications du type *Fusophragmium* à une, deux, trois ou quatre loges, comme on le verra plus loin.

L'analyse de la nature de ces spores nécessite la connaissance de la constitution normale du parenchyme des végétaux et, notamment, de la feuille de l'*Althœa* décrite antérieurement. On a vu à ce sujet (P. 168 et pl. 136, 137) :

1° Que les cellules du parenchyme ne sont pas indépendantes et qu'elles sont reliées en chaîne par un très court filament mycélien allant de l'une à l'autre.

2° Qu'une chaîne de cellule ou une cellule isolée n'est jamais indépendante et est toujours formée par un filament mycélien partant d'un des rameaux mycéliens principaux qui, groupés en faisceaux, constituent les nervures de la feuille.

D'autre part, il a été démontré qu'autour de toute cellule existe un réseau ou carcasse de soutien formé par des filaments ligneux.

Si, ces faits étant rappelés, nous comparons les formes des téleutospores des figures 1, 2, 3, 4, planche 152, aux formes de certaines cellules

du parenchyme dans les planches 136, 137, nous constatons que certaines d'entre elles sont identiques, par exemple : B, B', figure 2, planche 152 et J, M, figure 5, planche 136; H, I, figure 1, planche 152 et Z, figure 5, planche 136 et I, figure 1, planche 137.

Si on dissocie dans une goutte d'eau, avec des aiguilles, un fragment sain de parenchyme de feuille d'*Althæa*, on trouve d'autre part, dans les éléments dissociés, des éléments isolés de forme identique aux téleutospores (Fig. 7 et 8, pl. 153).

On observe, en outre, de gros rameaux mycéliens isolés près de leur extrémité ramifiée *identiques aux gonidiophores des Botrytis ;* ces ramifications portent le plus souvent des éléments identiques aux téleutospores (A, fig. 1, A. B, fig. 3, pl. 153). L'origine des téleutospores peut être établie par un fait plus précis encore que cette identité de forme avec les éléments normaux; en effet, *elles portent la marque de leur origine dans le réseau de soutènement qui continue à se former à leur surface dans l'uredo, et qui constitue pour elles une preuve d'identification décisive.* Le filament constituant cette carcasse est visible sur la plupart des téleutospores; il est très apparent dans la planche 152, en H, figure 1, C, figure 3 et sur toutes les téleutospores de la région F, figure 3.

Les figures 3, 4, 5, 6, planche 152, sont des photographies d'une préparation obtenue en dissociant la totalité d'un uredo, y compris la zone sous-jacente. Dans la figure 3, une démonstration complète est donnée par la liaison directe entre un gros rameau mycélien du parenchyme A, le rameau B qui en émane et la mince téleutospore qui le termine, accolée à la téleutospore E. Celle-ci est formée par un filament émanant du gros tronc mycélien situé plus à gauche. Dans la figure 4, examinée à la loupe, on verra également une autre téleutospore formée à l'extrémité d'un filament mycélien émanant du gros rameau central de la figure.

Ces observations démontrent :

1° Que les téleutospores ont la conformation normale des éléments du parenchyme végétal sur lequel est formé l'uredo, et qu'elles possèdent notamment une carcasse de soutien.

2° Que, dans le parenchyme normal et sain du végétal, existent des éléments identiques à toutes les formes des téleutospores et que ces éléments naissent, comme elles, à l'extrémité de filaments mycéliens émis par les gros rameaux constituant les nervures.

Les téleutospores sont donc des formations de la moisissure organique

constituant le parenchyme normal ; elles diffèrent surtout des éléments de celui-ci par la perte de la chlorophylle. Dans le tissu sous-jacent de l'uredo existe un réseau de filaments mycéliens enchevêtrés dans tous les sens (Fig. 6, pl. 152); ces filaments ont été pris pour le mycélium du parasite. Ils sont constitués en réalité par la moisissure organique et émanent de gros rameaux mycéliens fibreux issus des nervures; la figure 6, planche 152, montre un de ces rameaux A et sa division en fibrilles. Ce mycélium sous-jacent porte des spores sessiles d'une forme particulière qui vont nous permettre de démontrer son origine par un autre procédé.

Etude des formes gonidiennes développées par la culture in vitro des spores d'un uredo.

La culture des téleutospores d'un uredo donne naissance aux formes gonidiennes de la moisissure organique de l'*Althœa*.

Pour démontrer ce fait, on ensemence sur gélose sucrée le contenu d'un uredo, prélevé avec une fine pointe mouillée, après avoir déchiré sa calotte et dissocié son contenu par grattage. Au bout de deux à quatre jours, des colonies velues, de couleur vert olive, se développent dans les tubes ensemencés. Ces colonies sont couvertes, les premiers jours, de fructifications du type *Sporothricum* représentées dans la figure 1, planche 154. Au bout de quelques jours, une colonie gris bleuâtre, qui se développe au centre de chacune des premières, contient des fructifications du type *Fusophragmium* (Fig. 3, 4, 6, pl. 154). Ce deuxième type est une évolution du premier, ce qui d'ailleurs est démontré par la transformation qui s'opère au centre des colonies primitives; d'ailleurs, en examinant des filaments mycéliens prélevés dans la zone intermédiaire aux régions gris bleu et vert olive, on constate, sur un même filament, les deux espèces de fructifications (Fig. 2).

Dans les cultures bien développées, on remarque que, parmi les fructifications de *Fusophragmium*, il en existe un certain nombre qui sont biloculaires et ont exactement la forme des téleutospores. Un certain nombre d'entre elles sont marquées d'une croix dans les figures 3, 4, 5, 6; on remarque, d'autre part, toutes les formes de téleutospores allongées, tri ou quadriloculaires, que contiennent les uredos.

Ces colonies présentent donc bien le même type gonidien que les uredos, mais leurs fructifications évoluent plus complètement au type *Fusophragmium*.

Nous avons constaté plus haut que, dans le tissu qui constitue la zone profonde ou sous-jacente de l'uredo, existent des filaments mycéliens enchevêtrés portant des fructifications particulières; en les examinant à la loupe (Fig. 6, pl. 152), on voit qu'elles sont du type *Sporothricum* et identiques à celles qui se développent sur le mycélium de la culture in vitro (Fig. 1, pl. 154); ce mycélium donne naissance, en outre, à des téleutospores identiques à celles de l'uredo.

On voit donc qu'il y a correspondance parfaite entre les fructifications obtenues dans les cultures et celles d'un uredo.

Ceci établi, on démontre facilement, de la façon suivante, que les fructifications obtenues sont des formes gonidiennes de la moisissure organique du végétal : on prend un gros fragment de tige *saine* d'*Althæa* On en arrache l'écorce par gros fragments et on racle avec la lame d'un bistouri le tissu sous-cortical restant adhérent à la tige, puis on étale sur gélose sucrée la pulpe obtenue. Au bout de trois à six jours, on obtient ainsi des colonies vert olive identiques à celles obtenues précédemment par culture des téleutospores et contenant les mêmes fructifications des types *Sporothricum* et *Fusophragmium.*

Les téleutospores de l'uredo du *Puccinia malvacearum* sont donc bien des éléments cellulaires du parenchyme de l'*Althæa* et *on peut en obtenir le développement spontané en cultivant, in vitro, n'importe quelle partie du parenchyme du végétal; elles sont donc des fructifications de la moisissure organique spécifique de la plante.*

Par conséquent l'uredo n'est pas la manifestation de la présence d'un parasite dans la feuille, mais la manifestation de la déchéance de la moisissure organique en certains points, sous l'influence de causes défavorables; pour l'*Althæa*, il apparaît qu'il ne faut pas incriminer d'autre cause que le déclin naturel de la plante qui, étant annuelle, entre toujours normalement en déchéance à la fin de l'été.

De ces faits, il résulte que le *Puccinia malvacearum* n'existe pas et que l'uredo attribué à sa présence est une formation autogène du végétal. L'étude d'autres espèces de *Puccinia* conduit au même résultat et démontre que les champignons de la famille des Urédinées n'existent pas.

Étude de la rouille du blé.

Il ne sera question, ici, que du *Puccinia glumarum*, agent de la rouille jaune. On verra en effet, ultérieurement, qu'il n'existe pas de différence au point de vue de leur origine entre les *Puccinia glumarum*, *Puccinia graminis*, *Tilletia* et *Ustilago*.

On sait que deux formes de fructifications se développent sur les feuilles de blé atteintes de rouille : des sores linéaires contenant des téleutospores allongées et biloculaires et des uredos contenant des urédospores rondes. Les téleutospores émettent, par germination, des basidiospores qui ne pourraient se développer que sur l'épine-vinette où elles formeraient un *œcidium ;* les œcidiospores de celui-ci seraient la source d'infection du blé.

Ce cycle d'évolution de la rouille du blé n'existe pas parce que celle-ci est constituée par des éléments normaux du parenchyme de la feuille modifiés dans leur évolution et dans leur aspect, principalement par la perte de leur chlorophylle.

La démonstration de ce fait résulte :

1° De l'examen de la constitution du parenchyme normal de la feuille du blé, et de l'existence normale des urédospores et téleutospores dans ce parenchyme, dont ils sont les éléments constitutifs.

2° De l'identité entre les formes gonidiennes que l'on obtient par culture des téleutospores et urédospores du *Puccinia glumarum*, avec les formes gonidiennes de la moisissure organique du blé.

Constitution du parenchyme de la feuille du blé.

Cette étude a été faite sur des jeunes feuilles de blé, germé depuis huit jours, et choisi parmi la meilleure des espèces sélectionnées. La constitution du parenchyme décrite ici est donc celle de feuilles jeunes, normales, exemptes de toute tare ou contamination. Dans les jeunes feuilles, le parenchyme est constitué par des séries d'éléments cellulaires longitudinales et parallèles; chaque série est formée par deux, trois ou un plus grand nombre de tubes mycéliens provenant des faisceaux libéro-ligneux, donnant naissance à un grand nombre de filaments ou ramifications latérales sur lesquelles ou à l'extrémité desquelles naissent les éléments cellulaires du parenchyme.

Ces éléments cellulaires sont des sacs membraneux contenant chacun une boule régulière, sphérique, portée à l'extrémité d'un pédoncule qui est le rameau mycélien formateur et qui émane du faisceau libéro-ligneux voisin; le sac membraneux qui contient la boule est formé par une carcasse de soutien dont les fibres constituantes émanent d'un vaisseau spiralé du faisceau libéro-ligneux; ces fibres constituent la membrane du sac par leur étalement sur un seul plan.

Un certain nombre de ces boules pédiculées sont visibles dans la figure 9, planche 155, aux points marqués d'une croix et dans la région; en parcourant la figure à la loupe, on en verra d'autres, dont plusieurs sont munies de leur pédicule, tout le long du faisceau qui constitue la bande noire située à la partie inférieure. Dans la figure 8 on en voit une série en A, à moitié arrachée du parenchyme, et trois téleutospores en B, B, B.

Je me borne à ces indications pour la feuille du blé, car la constitution du parenchyme de la feuille des céréales, ou des graminées en général, est étudiée plus loin avec beaucoup plus de détails et figurée avec beaucoup plus de netteté sur les photographies de la feuille du maïs qui se prête beaucoup mieux que la feuille du blé à ces observations.

Les boules sphériques pédiculées, disposées en séries longitudinales et parallèles le long des faisceaux libéro-ligneux, *sont les mêmes que celles qui remplissent les uredos, et qu'on appelle urédospores ;* sur la plante saine, les boules sphériques, cellules normales, sont formées par de fins filaments mycéliens sinueux, ramifiés, *portant des spores de couleur verte qui sont les grains de chlorophylle ;* dans les uredos, les boules sphériques, appelées ici urédospores, ont la même constitution, mais la chlorophylle y a disparu; les fines spores intérieures sont devenues jaunâtres ou incolores.

Quant aux téleutospores elles ont la même origine; ce sont des éléments normaux inclus entre les autres de forme sphérique et ayant la même évolution qu'eux.

Cette identification des urédospores et téleutospores avec les cellules normales de la feuille du blé ne peut faire aucun doute, étant établies sur des feuilles jeunes, indemnes de toute tare ou contamination.

La confirmation de cette nature des urédospores et téleutospores est d'ailleurs établie par les caractères des formes gonidiennes auxquelles elles donnent naissance quand on les cultive in vitro.

Culture des urédospores et des téleutospores.

Les sores d'urédospores et de téleutospores sont déchirées à leur surface avec une pointe et la poussière jaune qu'ils contiennent ensemencée sur gélose sucrée. La culture donne naissance à des colonies de moisissures velues, blanches ou grises.

Une même colonie peut présenter les trois formes *Sporothricum* (Fig. 1, pl. 155), *Fusarium* (Fig. 2) et *Sclerospora* (Fig. 3 et 4).

Les filaments mycéliens qui portent des spores courtes, pointues, du type *Sporothricum*, portent en outre quelques spores plus longues, biloculaires, et tous les intermédiaires entre ces deux types.

Dans la forme *Fusarium*, les spores biloculaires (A, B, fig. 2) semblent être homologues des téleutospores du parenchyme normal de la feuille.

Certaines colonies de couleur grise possèdent à la fois :

1° Une forme *Fusarium*, dont certaines gonidies multiloculaires, très longues, fines, semblent identiques aux ascospores de l'*Ophiolobus graminis* (Fig. 6, pl. 155).

2° Des spores du type *Sporothricum* (Fig. 6).

3° Des gonidies du type *Sclerospora* (Fig. 6).

4° Des gonidies formées par un bâtonnet droit (B, fig. 6) et identiques à des fructifications semblables que développent les spores de *Tilletia tritici* au début de leur germination (sporidies).

5° Des gonidies de forme particulière (A, Fig. 6), identiques aux sporidies dites secondaires qui se développent dans la germination de spores de *Tilletia tritici*.

Les gonidies du type *Fusarium* ont une forme très variable; aussi la distinction faite entre l'*Ophiolobus graminis* et le *Leptosphæria herpotrichoïdes* (agents du piétin des céréales) et basée sur l'aspect différent d'ascospores du type *Fusarium* n'est-elle pas fondée; ces moisissures sont une même forme végétative de la moisissure organique du blé.

La forme *Sclerospora* peut se développer sur le mycélium de la forme *Fusarium*, car on peut observer sur un même filament mycélien une gonidie du type *Sclerospora* à côté d'une gonidie de *Fusarium* (Fig. 5); comme dans les autres formes *Peronospora* des végétaux, *Bremia*, *Plasmopara*, etc., les gonidies de forme *Sclerospora* ne se forment pas uniquement sur des gonidiophores de forme spéciale (Fig. 4); elles naissent aussi latéralement sur tout le trajet des filaments mycéliens (Fig. 3).

Les moisissures obtenues sont des formes gonidiennes de la moisissure organique du blé; la démonstration de ce fait résulte :

1° De l'identité entre la forme *Penicilium* (Pl. 216, 217), que l'on obtient en cultivant la pulpe de jeunes pousses de blé fraîchement germé, et la forme *Penicilium* qui apparaît dans la culture de la pulpe des organes d'un cobaye auquel on a injecté l'une des formes gonidiennes qui viennent d'être décrites.

2° De l'identité entre les formes gonidiennes obtenues par culture in vitro des urédospores ou téleutospores du *Puccinia glumarum*, avec les formes gonidiennes obtenues par culture in vitro des spores du *Tilletia tritici* (carrie du blé).

En résumé, ces observations démontrent :

1° Que les urédospores et téleutospores, considérées comme étant les fructifications caractéristiques du *Puccinia glumarum*, sont les éléments normaux du parenchyme de la feuille du blé subissant une évolution anormale, soit sous l'influence de conditions culturales ou météorologiques défavorables (pluies persistantes), soit sous la seule influence du vieillissement (déchéance naturelle des plantes annuelles).

2° Que les champignons parasites du blé, et plus généralement des céréales, désignés sous le nom de *Puccinia*, n'existent pas.

3° Que la rouille des céréales est une maladie autogène caractérisée par une déformation de la moisissure organique du végétal, en certains points en souffrance, sous l'influence des causes qui viennent d'être indiquées.

Ainsi apparaît la justesse des observations qui conduisirent Eriksson à croire *que l'influence de la contamination dans le développement des rouilles n'a pas d'importance qu'on lui a attribuée ;* le blé n'est pas infecté quand il est à plus de 25 mètres de l'épine-vinette; *d'autre part, la rouille du blé existe aussi bien dans les régions où l'épine-vinette n'existe pas* (Australie).

Le fait que les *Puccinia* n'existent pas, et que les fructifications qu'on leur a attribuées *sont des éléments normaux de la feuille du blé*, démontre que le cycle d'évolution qu'on a décrit pour les *Puccinia* n'existe pas plus que ceux-ci.

Les observations d'Eriksson l'avaient conduit à admettre que les graminées possèdent dans leurs tissus les germes des Urédinées parasites. Cette hypothèse, inexacte puisque le parasitisme n'existe pas, est cependant exacte relativement à l'origine même des spores.

La possibilité de contamination, c'est-à-dire du développement, sur les feuilles du blé, de spores qu'on y a répandues, apparaît toute naturelle, le parenchyme de la feuille étant le milieu de culture le plus favorable à leur développement; *mais le développement de sores de téleutospores ou d'uredos sur une plante saine, contaminée expérimentalement, ne prouve pas qu'il met celle-ci en état d'infériorité notable.*

En effet, ce qui diminue la production du blé atteint de rouille, ce n'est pas la présence de celle-ci qui n'est que le témoin de l'état de souffrance ou de déchéance du végétal, c'est cet état lui-même et la cause initiale qui le provoque. Dans une plante saine, expérimentalement contaminée et non soumise aux causes initiales habituelles qui développent la maladie spontanée, il est probable que le développement de la rouille n'est pas accompagné de la déchéance du végétal.

La question de contamination a d'ailleurs peu d'importance dans un champ de blé où tous les individus sont soumis aux mêmes causes de souffrance et exposés également au développement de la rouille.

La maladie étant causée par un excès d'humidité et l'origine de la rouille étant connue, il est indiqué, pour l'éviter, de semer dans une région pluvieuse comme le nord de la France par exemple, non pas du blé habitué à un climat sec, c'est-à-dire provenant d'un pays où les pluies sont rares, mais des semences habituées à une humidité égale ou même plus considérable.

Il est probable que l'état de souffrance causé par des pluies persistantes provient surtout *du lavage du sol et de l'effet nuisible qu'il exerce sur la culture mycélienne et bactérienne spécifique qui végète autour des racines du végétal.* Les éléments de cette culture peuvent être entraînés par le lavage du sol; celui-ci peut, en outre, ralentir la multiplication des zymospores et autres éléments bactériens actifs par le refroidissement qu'il provoque.

Un des moyens de combattre l'action nuisible de l'excès d'humidité paraît donc être de favoriser le développement de la culture mycélienne interradiculaire en lui fournissant les éléments nutritifs (engrais) les mieux appropriés à son développement.

VIII. Étude de la carie du blé.

La carrie du blé est attribuée à un champignon parasite de la tribu des Tilletiées (Basidiomycètes) : *le Tilletia tritici.*

Ce parasitisme n'existe pas; ce sont les cellules normales du grain déviées dans leur évolution par un état de souffrance de la plante qu'on a prises pour les spores du *Tilletia;* la preuve de ce fait est fournie :

1° Par l'examen direct des spores d'un grain carié.

2° Par l'identité entre les formes gonidiennes développées dans les cultures in vitro des spores du *Tilletia tritici* et les formes gonidiennes de la moisissure organique du blé.

Examen direct des spores du Tilletia tritici.

Pour cet examen, on ouvre un grain de blé carié et on dépose une partie de son contenu dans une goutte d'eau sur une lame de verre. On étale, on sèche à chaud et on colore légèrement par le dahlia. On reconnaît aux caractères suivants que les granulations noirâtres que contient le grain sont des cellules du parenchyme et non des spores d'un parasite :

1° Les cellules n'ont pas toutes la forme sphérique attribuée aux spores du *Tilletia*; elles sont souvent une forme ovoïde, *et un grand nombre portent encore des vestiges de la trame de soutien.*

2° Les cellules (spores) restent assemblées en groupes de cinq à dix éléments réunis en chaîne par un très court filament mycélien (A, fig. 1, pl. 156), *dispositif normal des éléments du parenchyme d'un grain sain.*

Certaines cellules (C, C, fig. 1) émettent des filaments portant des corps arrondis qui sont de jeunes cellules en développement sur les grosses.

On voit en B, figure 1, un fragment de rameau mycélien de la moisissure organique donner naissance à l'une des cellules considérées comme des spores de *Tilletia* (dispositif normal du grain sain).

La persistance des vestiges de la trame de soutien à la surface des spores de *Tilletia* et l'existence du filament mycélien qui les a formées et les réunit en chaîne, constituent des éléments d'identification décisifs avec les cellules normales du parenchyme du grain.

Culture des spores du Tilletia tritici.

La poussière brun noirâtre que contiennent ces grains cariés étant étalée sur gélose sucrée (maltose 5 %, glucose 5 %), on voit apparaître dans les cultures, du troisième au cinquième jour, soit des colonies de couleur gris verdâtre à poil court dans chacune desquelles on constate l'existence de fructifications de quatre ou cinq types différents, soit des colonies vertes à poil ras qui sont du type *Penicilium* pur.

Dans les colonies gris verdâtre on observe les fructifications suivantes (Pl. 156) :

1° Des sporidies, bâtonnets formés par la segmentation de courts filaments qui naissent sur les rameaux mycéliens (A, fig. 2, pl. 156). Ces filaments sont homologues des paraphyses de l'*Ophiolobus graminis* et du *Leptosphœria herpotrichoïdes*.

En certains points, les filaments qui se segmentent en sporidies naissent par groupes de quatre ou cinq.

2° Des gonidies de *Fusarium* biloculaires et quelques-unes (rares) à trois ou quatre loges (Fig. 2). En comparant cette forme *Fusarium* à celle qu'on obtient par culture des éléments de la rouille des feuilles du blé, on voit facilement qu'elles sont identiques, mais inégalement développées, la première étant restée rudimentaire.

Certaines des gonidies sont identiques aux téleutospores de la rouille du blé (A, A, fig. 2).

3° Des fructifications du type *Fusophragmium* (A, fig. 3) identiques à celles qui se développent dans les cultures de téleutospores de la rouille.

4° Des formations courtes et massives (B, fig. 3, fig. 4, fig. 5; A, fig. 6) paraissent être des asques, en forme de poire, émettant de courtes gonidies de *Fusarium* biloculaires; ces asques s'ouvrent par expulsion de la coiffe dont le rebord inférieur est apparent dans les figures 4 et 5.

5° Des asques allongées naissant latéralement sur les rameaux mycéliens (B, fig. 6; C, D, fig. 7) et émettant de petites gonidies biloculaires et de fins filaments (paraphyses) qui se segmentent en courtes sporidies (B, fig. 7). Les deux gonidies A, qui sont placées à l'extrémité de l'asque C, paraissent naître sur sa paroi extérieure par un court pédicule, comme la gonidie située à la partie inférieure de l'asque D. L'asque D, presque vide, émet des gonidies et filaments à son extrémité.

Les colonies vertes contiennent une forme *Penicilium* (Fig. 8, 9, 10, pl. 156; Fig. 1 à 7, pl. 216; fig. 1, 3, 4, 5, 6, 10, 11, 14, pl. 217) identique

à celle de la moisissure organique du blé; celle-ci est facile à obtenir par le procédé suivant : on sème des grains de blé dans un pot contenant du sable stérilisé et maintenu sous une cloche à l'abri des poussières. On arrose d'eau stérile; quand les jeunes feuilles ont atteint dix à douze centimètres de haut, on les coupe en évitant de les souiller, on les pile dans un mortier stérile, puis on étale sur gélose sucrée la pulpe ainsi obtenue; au bout de trois ou quatre jours, de petites colonies vertes de la forme *Penicilium* de la moisissure organique du blé se développent toujours dans un ou deux tubes sur six ensemencés (Fig. 8, 9, 10, pl. 216). On obtient également cette forme par culture de la pulpe des organes d'un cobaye inoculé avec la pulpe de jeunes feuilles (Fig. 2, 7, 8, 9, 12, 13, 15, 16, 17, pl. 217).

De l'examen de ces différentes formes gonidiennes il résulte que les spores de *Tilletia tritici*, ensemencées sur gélose, donnent naissance :

1° Aux formes *Fusarium* et *Fusophragmium* ainsi qu'à des sporidies identiques à celles qui naissent dans les cultures des éléments de la rouille du blé.

2° A des fructifications terminales en forme d'asques globuleux émettant des gonidies du type *Fusarium* et des sporidies.

3° A des asques allongées naissant le long des rameaux mycéliens et analogues à ceux des *Ophiolobus graminis* et *Leptosphæria herpotrichoïdes.*

4° A la forme *Penicilium* de la moisissure organique du blé.

Par la culture des éléments normaux de jeunes feuilles de blé on obtient non seulement la forme *Penicilium*, mais les formes *Fusarium*, *Fusophragmium*, *Alternaria*, *Sporothricum*, *Sclerospora*, identiques à celles que contiennent les planches 155 et 156; sur le mycélium des formes *Sclerospora*, *Fusophragmium* et *Alternaria*, on constate la présence de sporidies droites et de sporidies dites secondaires, arquées, identiques à celles qui naissent sur les filaments germinatifs des spores de *Tilletia tritici;* on obtient, en outre, une moisissure blanche sans type gonidien caractérisé, mais donnant naissance à des périthèces noirs arrondis ou en forme de poire, analogues à ceux des *Ophiolobus graminis* et *Leptosphæria herpothricoïdes.*

De ces faits, on doit conclure :

1° Que le *Tilletia tritici* n'existe pas; ce qu'on a pris pour les spores d'un champignon parasite, ce sont les cellules du parenchyme du grain dont l'évolution est modifiée par suite de l'état de souffrance de la plante.

2° Que la cause de la carie du blé réside, non dans l'infection par un champignon parasite, mais dans des conditions culturales ou météorologiques défectueuses.

3° Qu'aucun traitement antiparasitaire ne peut par conséquent être utile et que, seuls, le choix des variétés cultivées et l'amélioration des conditions culturales peuvent exercer un effet favorable sur la maladie.

Étude de la rouille et du charbon du maïs.

La rouille du maïs est attribuée à un champignon parasite, le *Puccinia maydis* (Urédinées), et le charbon à un autre champignon d'une tribu différente, l'*Ustilago maydis* (Ustilaginées).

Les observations qui suivent montrent que ces deux parasites n'existent pas et que les éléments qu'on a pris pour leur mycélium et leurs spores sont les éléments normaux du parenchyme de la plante déviés dans leur forme et dans leur évolution.

Les preuves de ce fait sont fournies :

1° Par une étude du parenchyme normal de la feuille saine du maïs démontrant que les urédospores et les téleutospores sont les éléments normaux du parenchyme de la feuille.

2° Par une étude du contenu des sores, des uredos, des moisissures végétant à la surface des feuilles, et des tumeurs charbonneuses, démontrant que les spores du charbon sont des formations de la moisissure organique du maïs.

3° Par la culture des urédospores et téleutospores du *Puccinia maydis* et des spores de l'*Ustilago maydis*, suivie d'une comparaison des moisissures obtenues avec les formes gonidiennes de la moisissure organique du maïs.

Examinons successivement chacun de ces points :

Etude du parenchyme de la feuille saine du maïs.

On sème dans du sable humide, stérilisé, contenu dans un pot stérile placé sous cloche stérile, des grains de maïs sélectionné de l'une des meilleures espèces. Les jeunes feuilles sont examinées quand la pousse atteint 12 à 15 centimètres de haut. On enlève l'épiderme d'une feuille sur la plus large surface possible et on place, dans deux ou trois gouttes d'eau

déposées sur une lame de verre, les lambeaux d'épiderme et la partie sous-jacente; on sèche rapidement sur la platine chauffante, puis on monte au baume de Canada sous lamelle, sans avoir coloré ou après coloration modérée par le dahlia, suivie d'une nouvelle dessication.

Les figures 1 et 3 de la planche 157 sont deux photographies d'un lambeau d'épiderme auquel une partie du parenchyme sous-jacent est restée adhérente On voit, en dessous de l'épiderme transparent, les files de cellules sphériques parallèles qui constituent le parenchyme de la feuille saine ou, dans une feuille atteinte de rouille, les urédospores des uredos. Certaines de ces cellules ont leur pédicule formateur visible. Sur le bord des figures 1 et 3, en A, où l'épiderme manque, on voit deux rangées de cellules nues dont certaines ont leur pédicule formateur visible. Deux ou trois éléments allongés, qui sont des téleutospores, sont également visibles par transparence en B et C, par exemple (Fig. 3). En D, on voit, dans la zone profonde, courir un rameau mycélien assez gros d'où partent les ramifications qui forment les cellules sphériques.

La figure 2 représente deux petits faisceaux libéro-ligneux contenant deux vaisseaux spiralés et leur anastomose; on y voit, de chaque côté des faisceaux, les cellules sphériques rangées en files, A, B, C, D, E, F, G, H; entre ces éléments sont logées d'assez nombreuses cellules dites téleutospores, mais qui se présentent rarement de manière à être visibles sur un seul plan; dans la figure 2 on en voit une, C, d'une grande netteté, logée entre deux cellules sphériques; quatre autres moins nettes en L, M, N, O et d'autres en P. L'œil qui parcourt une préparation en découvre facilement un grand nombre.

On observe d'autre part, dans les préparations, un grand nombre des éléments de forme ovale, pointus à leur extrémité, identiques aux spores de la forme *Sporothricum* que l'on obtient en cultivant sur gélose la pulpe des tissus de la plupart des végétaux (A, B, C, D, fig. 4, pl. 157). Ce sont les jeunes éléments qui deviendront les cellules en forme de téleutospores.

Les figures 2 et 4 donnent une indication importante concernant la structure et le rôle des vaisseaux spiralés; ils sont entourés d'une membrane ou gaine, indépendante de la paroi spiralée; la gaine F du vaisseau spiralé E (Fig. 4) est écartée du vaisseau, en F et en G, par un faisceau de fibres mycéliennes issues de la fibre spirale et qui sortent de la gaine en ce point; ces fibres, émanant des vaisseaux spiralés, sont celles qui vont constituer la carcasse de soutènement des éléments du parenchyme; ce fait a déjà été signalé antérieurement.

Il résulte donc de ces observations que le parenchyme normal de la feuille du maïs est constitué par des éléments sphériques ou en fuseau identiques aux urédospores et téleutospores de la rouille; l'identification se complète si l'on compare la forme des éléments normaux du parenchyme (Fig. 1, 2, 3, 4, pl. 157) aux téleutospores et urédospores retirés de sores ou uredos de la rouille du maïs (Fig. 1, 2, 3, 4, 5, pl. 158).

Cette comparaison conduit à constater que la forme, la dimension et la constitution des éléments sont les mêmes.

Examen des éléments contenus dans les sores et uredos de la rouille du maïs.

Dans les descriptions ou études de la rouille du maïs, il est indiqué que les téleutospores du *Puccinia maydis* sont contenues dans des sores allongés, tandis que les urédospores sont contenues dans des uredos.

On trouve, en effet, quelques sores qui contiennent presque uniquement des téleutospores et auxquelles ne sont mélangées que de rares urédospores (Fig. 1 et 2, pl. 158). De même, certains uredos contiennent presque uniquement des urédospores (Fig. 3, 4). Mais d'autres sores ou uredos contiennent à la fois des téleutospores et des urédospores (Fig. 5). L'explication de ce fait est fournie par l'étude de la constitution du parenchyme de la feuille saine du maïs sur laquelle ces deux éléments existent normalement et mélangés.

Beaucoup d'uredos sont constitués par la végétation de la forme *Sporothricum* du maïs (Fig. 6, 7, 8). Les filaments mycéliens portent, outre les spores ovales sessiles, généralement biloculaires, des spores rondes identiques à celles qui se forment dans la végétation charbonneuse qui recouvre les feuilles et les glumes ou qui constitue les tumeurs.

Les uredos contenant cette forme gonidienne sont, à l'origine, de petits points bruns ou noirs isolés. Plus tard, on voit la végétation intérieure de l'uredo constituer autour de l'orifice une petite auréole brune qui s'étend progressivement et arrive à constituer une tache d'un centimètre ou plus. Le mycélium étalé sur la feuille et qui constitue cette tache, a la même constitution que celui de l'uredo (Fig. 9, 10, pl. 158). Les filaments mycéliens qui constituent cette végétation sont identiques à ceux qui forment les téleutospores (Fig. 1, 2); ces filaments portent, soit des spores rondes analogues aux spores du charbon et qui, en grossissant, deviennent semblables à des urédospores (Fig. 7, 8, 9, pl. 158), soit des spores ovales généralement biloculaires.

Si nous examinons maintenant les urédospores (Fig. 3, pl. 158) et si nous les comparons aux éléments sphériques normaux du parenchyme de la feuille (A, fig. 1 et 3, pl. 157), nous constatons leur identité. Examinés de très près, à la loupe, ces éléments ont la même constitution, la même forme et les mêmes dimensions Le pédicule formateur des urédospores est souvent, comme le pédicule formateur des cellules normales du parenchyme, entouré par un filament spiralé. Comme les cellules normales du parenchyme, les urédospores émettent de courts filaments mycéliens à l'extrémité desquels se forme une nouvelle cellule (A, fig. 5, pl. 158). Le même fait existe pour les téleutospores. L'identité est donc complète entre les urédospores, les téleutospores et les éléments normaux du parenchyme de la feuille.

La même identité se constate, quand on compare les téleutospores des sores de la rouille (Fig. 1, 2, pl. 158) avec les téleutospores normales du parenchyme sain de la jeune feuille du maïs (Fig. 2, pl. 157). L'examen à la loupe des téleutospores des spores de la rouille y fait découvrir le filament constituant la carcasse de soutènement et le filament mycélien pelotonné et ramifié constituant l'intérieur de l'élément.

Les téleutospores et les urédospores sont donc bien des éléments normaux du parenchyme de la feuille, mais qui ont perdu leur chlorophylle parce que leur évolution est modifiée par des conditions de nutrition ou par des conditions climatériques défavorables. La rouille du maïs n'est donc pas causée par un champignon parasite hétérogène.

D'autre part, la végétation du type *Sporothricum*, qui se développe dans les uredos, s'étale au dehors et *est le point de départ de la végétation charbonneuse sur les feuilles et sur les glumes.*

L'examen direct des spores prélevées dans les tumeurs charbonneuses montre qu'elles sont des cellules identiques aux urédospores, mais plus petites; elles sont, en effet, reliées entre elles en chaîne; on distingue entre elles le filament mycélien qui les unit et qui les forme; certaines sont munies d'un filament formateur assez long autour duquel on distingue un filament spiralé. Le dispositif et le mode de formation de ces cellules est donc identique à celui qui a été décrit pour les spores de la carrie du blé et pour les spores contenues dans les grains d'orge et d'avoine charbonneux.

Le charbon du maïs ne diffère donc pas de la rouille ; il constitue seulement un autre aspect de la même maladie, la rouille étant constituée par une végétation anormale des éléments normaux *dans le parenchyme*, et

le charbon par la végétation sur les feuilles, *hors du végétal*, des éléments mycéliens anormaux de la moisissure organique qui sortent et prolifèrent hors des uredos.

Cette prolifération, qui devient énorme à l'aisselle des feuilles ou des glumes, constitue les tumeurs charbonneuses.

La culture des spores du charbon confirme d'ailleurs cette conclusion ; elle donne naissance aux formes gonidiennes de la moisissure organique du maïs.

Culture des téleutospores et urédospores du Puccinia maydis et culture des spores du charbon du maïs.

Les téleutospores et urédospores cultivées sur gélose donnent naissance à une forme *Sporothricum* (Fig. 8, pl. 159) et à une forme *Mucor corymbifer* identiques à celles de la moisissure organique du maïs (Fig. 12, 13, pl. 159).

Une masse de spores prélevée au centre d'une tumeur charbonneuse du maïs, étant imbibée d'eau stérile et placée dans un cristallisoir fermé, germe rapidement et donne naissance, à sa surface, à une moisissure qui présente les types gonidiens suivants :

1° Certains filaments germinatifs portent des grosses gonidies ovales allongées, biloculaires (Fig. 1, 2, pl. 159).

Ces gonidies sont formées à l'extrémité du filament germinatif émis par la spore du charbon ou à l'extrémité d'une courte ramification latérale de ce filament (Fig. 1 et 4, pl. 159).

On les retrouve sur les filaments mycéliens du type Mucor que l'on obtient en cultivant les tissus sains de la feuille jeune du maïs (jeune pousse de 10 *centimètres)*. Les figures 4 et 5 représentent ces spores en voie de formation.

2° D'autres filaments germinatifs se développent sous une forme monostérigmate donnant naissance, soit à de fines spores rondes (Fig. 3), soit à de grosses gonidies qui paraissent être constituées par l'agglomération de spores formées à l'extrémité du filament (type *Céphalosporium)* (Fig. 5); certains filaments qui ne portent pas de stérygmates forment latéralement une multitude de fines spores sessiles, ovales (Fig. 5).

3° Certains éléments, de formation probablement secondaire, s'agglomèrent pour former des masses germinatives émettant des filaments mycéliens portant des fructifications du type *Penicilium* (Fig. 6, 7, pl. 159).

La moisissure qui donne naissance aux grosses spores ovalaires se transforme spontanément en type *Mucor* et ce dernier en *Fusarium* ou *Penicilium*.

Les trois formes *Mucor*, *Fusarium* et *Penicilium*, ainsi obtenues, sont très caractéristiques : leur comparaison avec les formes gonidiennes de la moisissure organique du maïs permet de les identifier facilement et de conclure que les spores du charbon du maïs sont bien des éléments formés par la moisissure organique de ce végétal.

Notons, d'autre part, que les feuilles et glumes des plantes malades prennent, en certains points, soit une couleur rouge vineux, soit une couleur orange. En cultivant les tissus sains du maïs, on obtient des moisissures stériles ou sans type gonidien caractéristique, qui prennent exactement, soit la couleur rouge vineuse intense, soit la couleur orange vif.

Formes gonidiennes de la moisissure organique du maïs.

On obtient facilement les formes gonidiennes de la moisissure organique du maïs :

A. En cultivant sur gélose la pulpe du tissu médullaire ou du tissu sous-cortical d'une tige de maïs saine, prélevée sans souillures.

Sur les cultures, apparaissent les formes gonidiennes suivantes :

1° La forme *Sporothricum* (Fig. 8, pl. 159); les filaments mycéliens portent des spores ovales et des spores rondes.

2° La forme *Penicilium* (Fig. 9, 10, 11, pl. 159 et fig. 1 à 13, pl. 226).

3° La forme *Mucor* (Fig. 12, 13, pl. 159). Cette forme est du type *corymbifer*. Il est difficile de la conserver à l'état de pureté. Elle donne naissance, par transformation spontanée, soit à la forme *Penicilium*, soit à la forme *Fusarium* (Fig. 14, 15, pl. 159).

Cette forme *Fusarium* est très distincte; ses filaments mycéliens portent de fines ramifications terminées par de petites spores ovales identiques à celles qui naissent sur le mycélium de la forme *Monostérigmate* développée par les spores du charbon (Fig. 5, pl. 159).

Dans cette transformation les premiers filaments mycéliens de formes *Mucor* ou *Fusarium* naissent directement sur les rameaux mycéliens du *Mucor*.

B. En inoculant au cobaye une émulsion de pulpe de tissu sous-cortical d'une tige saine de maïs ou de grain de maïs broyé, et en cultivant sur gélose la pulpe de ses organes.

On peut donc tirer des faits observés les conclusions suivantes :

1° Le parenchyme normal de la feuille saine du maïs est constitué par des éléments identiques aux urédospores et aux téleutospores du *Puccinia maydis*.

2° Les sores ou uredos de la rouille contiennent à la fois des urédospores et des téleutospores avec une végétation de la forme *Sporothricum* de la moisissure organique du végétal.

3° Cette végétation de *Sporothricum* des sores et uredos développe des spores du charbon et, en s'étendant sur les feuilles et glumes, elle constitue les taches de charbon.

4° Les spores charbonneuses des tumeurs sont identiques aux urédospores et sont des cellules sphériques normales du parenchyme modifiées dans leur évolution.

5° Les urédospores et téleutospores du *Puccinia* ainsi que les spores du charbon donnent naissance, par culture in vitro, à des moisissures de formes gonidiennes identiques à celles de la moisissure organique du charbon du maïs.

6° Par conséquent, les éléments constituant le *Puccinia maydis* et l'*Ustilago maydis* ne sont donc pas ceux de champignons parasites hétérogènes, ceux-ci n'existant pas ; les éléments qu'on a pris pour leurs spores sont des éléments normaux du parenchyme du végétal dont l'évolution est déviée par suite de l'état de souffrance de la plante. Le charbon et la rouille du maïs sont deux aspects divers de la même maladie.

7° Il n'y a donc pas de parasitisme réel ; la maladie est causée par une adaptation défectueuse de la plante au climat, si elle est d'origine étrangère, ou par des conditions culturales ou météorologiques défavorables.

La maladie peut être due également à la déchéance normale constituant le vieillissement des plantes annuelles ; une plante de provenance étrangère, habituée à une évolution rapide dans un pays chaud et sec, peut parvenir au vieillissement avant que sa production soit mûre. Dans le choix des espèces cultivées il doit être tenu compte de la durée normale d'évolution du végétal dans son pays d'origine et des conditions météorologiques auxquelles il est habitué.

Charbon de l'avoine.

Le charbon de l'avoine est attribué à un champignon parasite, l'*Ustilago aveni*. Il ne se développe pas seulement sur les glumes, mais également dans le grain.

Les éléments qu'on a pris pour les spores de l'*Ustilago aveni* sont, comme dans les maladies précédemment étudiées, les éléments normaux de l'épi (glumes ou grain) déviés dans leur évolution par un état de souffrance de la plante dû à des conditions culturales défectueuses ou à des conditions météorologiques défavorables.

Le charbon de l'avoine est donc une maladie autogène du végétal, et non parasitaire; l'*Ustilago aveni* n'existe pas.

Les preuves en sont fournies :

1° Par l'examen direct des éléments charbonneux des grains et des glumes.

2° Par l'identité des formes gonidiennes, développées dans les cultures des spores du charbon sur gélose, avec celles de la moisissure organique normale de l'avoine obtenues par culture de la pulpe de jeunes feuilles saines.

Examen des éléments charbonneux des grains et des glumes.

Les éléments charbonneux provenant des grains n'ont pas la même forme et le même mode d'évolution que les éléments provenant des glumes.

Dans le grain, les éléments charbonneux ont la même constitution que ceux de la carrie du blé. Ce sont des cellules normales du parenchyme du grain déviées dans leur forme et leur évolution; comme les cellules normales du parenchyme du grain, elles sont reliées entre elles par un court filament mycélien; comme dans tout parenchyme, la même cellule peut être reliée à deux ou trois cellules différentes auxquelles elle donne naissance; ce dispositif, ainsi que les filaments reliant les cellules entre elles, sont très apparents dans les figures 45, planche 160. Examinées à un plus fort grossissement, ces cellules ont la même constitution que les cellules normales du parenchyme; leur teinte (devenue brune), leurs dimensions, leur forme et leurs fonctions ont changé parce qu'elles ont

acquis une vie indépendante de celle de la moisissure organique; elles ne forment plus d'amidon.

Sur les glumes, la forme des éléments charbonneux est différente. La figure 1, pl. 160, est la photographie des fragments d'une glume dissociée avec des aiguilles et colorée au dahlia. On y voit les spores charbonneuses et, en A, B, la forme gonidienne qui leur donne naissance; c'est la forme *Monostérigmate.*

Formes gonidiennes développées dans les cultures de spores du charbon de l'avoine, ou par culture des organes d'un cobaye inoculé avec ces spores.

La culture des spores du charbon de l'avoine sur gélose sucrée donne naissance :

1° A la forme gonidienne *Sporothricum.*

2° A la forme *Penicilium.*

La culture sur gélose sucrée de la pulpe des organes d'un cobaye (poumons, foie, rate) inoculé avec des spores du charbon donne naissance :

1° A la même forme gonidienne *(Monostérigmate)* (Fig. 2, 3, pl. 160) que celle qui constitue le charbon végétant sur les glumes et qui vient d'être signalée.

2° A une forme *Sporothricum.*

3° A une forme *Penicilium.*

4° A une forme gonidienne *Aspergillus* du type *fumigatus* (Fig. 6, pl. 160).

5° A une forme *Mucor* non représentée dans la planche. Mais elle est représentée dans les figures 1 à 4, planche 228, relatives au typhus exanthématique. L'agent de cette maladie est en effet la moisissure organique de l'avoine.

Formes gonidiennes obtenues par culture sur gélose de la pulpe de jeunes feuilles saines d'avoine.

Dans ces cultures, il ne s'est développé que la forme *Penicilium*; elle est identique à celle que donnent la culture directe des spores du charbon et la culture de la pulpe des organes du cobaye inoculé avec les spores.

La culture de la pulpe des organes de cobayes inoculés avec la pulpe de jeunes feuilles saines d'avoine donne naissance :

1° A une forme *Penicilium* (Fig. 1 à 7, pl. 229).

2° A une forme *Monostérigmate.*

3° A une forme *Mucor.*

Ces formes sont identiques à celles qui ont été obtenues par culture des organes de cobayes inoculés avec les spores du charbon.

Ces faits démontrent donc :

1° Que les éléments constituant le charbon du grain ou des glumes de l'avoine sont des éléments de la moisissure organique spécifique du végétal modifiés dans leur forme et leur évolution.

2° Que les spores du charbon de l'avoine donnent naissance aux formes gonidiennes normales de la moisissure organique de la plante.

3° Que l'*Ustilago aveni* n'existe pas, puisque les éléments qui le constituent sont formés par la moisissure organique du végétal.

4° Que, par conséquent, le charbon de l'avoine n'est pas une maladie parasitaire, mais une maladie autogène dont la cause doit être rapportée à des conditions culturales défectueuses ou à des conditions météorologiques défavorables.

Charbon de l'orge.

Le charbon de l'orge est attribué à un champignon parasite, l'*Ustilago hordei.*

Ce parasite n'existe pas. Ce sont les éléments normaux du parenchyme du grain, modifiés dans leur forme et dans leur évolution, qu'on a pris pour les spores de l'*Ustilago hordei.*

La démonstration de ce fait est donnée :

1° Par l'examen direct des éléments charbonneux des grains et des glumes.

2° Par l'identité des formes gonidiennes obtenues par culture des spores du charbon sur gélose ou par culture de la pulpe des organes du cobaye, inoculé avec ces spores, avec les formes gonidiennes de la moisissure organique de l'orge.

Examen des éléments charbonneux des grains et des glumes.

Les grains charbonneux contiennent de grosses granulations rondes qui sont des cellules du parenchyme modifiées dans leur évolution. Elles ont conservé certains caractères de ces cellules, notamment les courts filaments mycéliens qui les unissent et des vestiges de la carcasse de soutien ; elles sont disposées en files de quatre, cinq ou six cellules et certaines

d'entre elles émettent deux ou trois filaments mycéliens qui sont l'origine de nouvelles séries de cellules.

Les cellules rondes du grain charbonneux sont beaucoup plus grosses que les spores charbonneuses que forme le mycélium végétant sur des glumes; elles sont, comme les cellules charbonneuses du grain d'avoine, homologues des spores du grain de blé carrié *(Tilletia tritici)*.

Sur les glumes, les spores charbonneuses sont portées par de longs filaments mycéliens; elles naissent soit directement sur ces filaments, soit à l'extrémité de stérigmates qui en émettent en chaîne. La figure 1, planche 161, montre le mycélium charbonneux grimpant le long des poils des glumes. En examinant un certain nombre de ces poils et la surface des glumes, on arrive à distinguer quelques stérigmates qui donnent naissance aux chaînes de spores; la figure 2, planche 161, les montre à la surface d'une glume.

Identité des formes gonidiennes de la moisissure organique de l'orge et des formes gonidiennes obtenues par culture des spores du charbon.

En cultivant sur gélose les spores charbonneuses des glumes ou les granulations charbonneuses du grain, on obtient :

1° Le *Mucor hordei* (Fig. 8, 9, pl. 161).

2° La forme *Sporothricum* (Fig. 5, pl. 161).

3° La forme *Penicilium* parfaite.

La forme *Mucor* présente une particularité intéressante; le mycélium porte des stérigmates isolés, ou de courts rameaux terminés par un groupe de stérigmates émettant des chaînes de spores identiques à celles du charbon.

Ainsi la forme gonidienne *Mucor* peut émettre directement sur son mycélium, soit des gonidiophores de *Penicilium*, soit des gonidies de *Fusarium*, soit des stérigmates isolés (forme *Monostérigmate)*.

Par culture sur gélose de la pulpe des organes d'un cobaye inoculé avec des spores de l'*Ustilago hordei*, on obtient, outre les formes *Sporothricum* et *Mucor :*

1° Une moisissure de couleur ocre brunâtre possédant la même forme gonidienne que le charbon végétant sur les glumes (Fig. 3, 4, pl. 161).

2° La forme *Penicilium* parfaite (Fig. 10, 11, pl. 161; fig. 2, 7, 9, 10, 11, 12, 13, pl. 218).

3° Une forme *Penicilium* rudimentaire (Fig. 6, 7, pl. 161).

Par culture directe sur gélose de la pulpe de jeunes feuilles d'orge, on

obtient la forme *Penicilium* (Fig. 12, 13, pl. 161; fig. 1, 3, 4, 5, 6, 8, pl. 218). La forme *Monostérigmate* s'obtient assez facilement, en plus des précédentes, par culture sur gélose de la pulpe des organes d'un cobaye inoculé avec un peu de pulpe de jeunes feuilles ou avec la substance d'un grain d'orge broyé dans l'eau.

Les deux formes *Penicilium* et *Monostérigmate* de la moisissure organique de l'orge étant identiques à celles que l'on obtient par culture des spores du charbon, il en résulte que celles-ci sont bien une forme modifiée de la moisissure organique spécifique du végétal.

L'*Ustilago hordei* n'existe donc pas, puisque les éléments qui le constituent proviennent de la moisissure organique du végétal. Le charbon de l'orge n'est donc pas une maladie parasitaire; c'est une maladie spontanée du végétal due à des conditions culturales ou météorologiques défavorables.

Comme pour le charbon du maïs, l'identification entre le charbon et la moisissure organique de l'orge peut être réalisée également par la comparaison des cultures bactériennes. La forme bactérienne qu'on obtient par culture en bouillon de jeunes feuilles d'orge saine et broyées est identique à celle qu'on obtient par culture du charbon. Ajoutons ici que ces cultures sont celles du bacille diphtérique; l'agent pathogène de la diphtérie est la moisissure organique de l'orge.

Rot-brun des fruits.

Le Rot-brun des fruits est attribué à des champignons parasites voisins classés dans le genre *Monilia*. Ce champignon se développe sur les fruits sous forme de petites saillies hémisphériques jaunâtres ou grises, souvent disposées en cercles. Ces saillies sont constituées par la végétation d'une moisissure de la forme *Monilia*. La moisissure forme des sclérotes qui restent inertes un an et germent ultérieurement en donnant naissance à une pezize.

J'ai étudié le *Stromatinia fructigena* qui se développe sur les pommes et et sur les poires et le *Stromatinia cinerea* qui se développe sur les prunes.

Stromatinia fructigena.

Ce champignon se développe sur les fruits, pommes et poires, encore

adhérents à l'arbre et sur les fruits tombés à terre. L'observation de son développement montre :

1° Qu'il n'apparaît jamais que sur une zone du fruit préalablement mortifiée et devenue brune, c'est-à-dire pourrie.

2° Qu'il apparaît, non pas sur quelques-uns des fruits tombés à terre, mais sur tous.

3° Qu'il apparaît aussi bien sur des fruits sains, cueillis avec précaution, soigneusement lavés et aseptisés, et conservés sous cloche stérile après avoir meurtri leur surface pour en déterminer la mortification.

Le fait que le champignon se développe aussi bien sur des fruits sains exempts de toute souillure nous indique déjà qu'il ne peut pas être un parasite hétérogène. Nous en avons une nouvelle démonstration dans les faits suivants :

La moisissure qui constitue les saillies hémisphériques développées sur les fruits (*Monilia fructigena*, Bon.), a été rangée dans le genre *Monilia*. En examinant cette moisissure, on ne conçoit guère pour quelle raison on l'a classée dans ce genre, car elle possède aussi bien les apparences du genre *Cladosporium* et même celles du genre *Sporothricum*. En vérité, elle doit plutôt être classée comme une forme *Sporothricum*.

En examinant les petits mamelons blanc crème, puis jaunâtres, qui se développent sur les régions mortifiées des fruits tombés à terre, on constate que certains d'entre eux deviennent verts et sont alors constitués par une forme *Penicilium*. Si l'on cultive sur gélose sucrée la moisissure constituant les mamelons jaunâtres, on obtient le développement d'une forme *Sporothricum* plus franche et plus nette que celle qui se développe dans les mamelons, et dans quelques tubes :

1° Soit le développement direct de la forme *Penicilium*.

2° Soit le développement de la forme *Penicilium*, au centre ou à la périphérie de colonies de *Sporothricum*. Cette transformation du *Sporothricum* en *Penicilium* peut s'observer sur une colonie pure après plusieurs repiquages sur gélose.

Les colonies jaunâtres de *Sporothricum* et les colonies vertes de *Penicilium* qui végètent sur les régions mortifiées des fruits sont donc deux formes différentes de la même moisissure. Il est facile de prouver que, si on les a recueillies sur une pomme ou une poire, elles sont deux formes de la moisissure organique du pommier ou du poirier; on divise une pomme saine en deux parties sans souiller la surface de section; on racle cette surface avec la lame d'un bistouri stérile pour obtenir une pulpe fine que

l'on étale sur gélose sucrée. Au bout de quelques jours on obtient toujours le développement d'une ou deux colonies de *Penicilium identique à celui qui se développe* directement sur le fruit; on peut obtenir également la forme *Sporothricum*.

Si, au lieu de la pulpe d'un fruit, on cultive la pulpe du tissu sous-cortical d'une branche saine, on obtient facilement la forme *Sporothricum* et la forme *Penicilium*.

Les moisissures ainsi obtenues par culture des tissus sains du végétal étant identiques à celles qui constituent les mamelons jaunâtres ou verts développés sur les régions mortifiées des fruits, il en résulte que celles-ci ne sont pas des parasites hétérogènes; ce sont des formes gonidiennes de la moisissure organique du végétal.

Le *Monilia fructigena* n'existe donc pas, et le rot-brun n'est pas une maladie des fruits; le champignon qui se développe sur une région mortifiée et brune est une forme de la moisissure organique de la pomme; les fruits tombés à terre et quelquefois les fruits encore portés par l'arbre brunissent et pourrissent, parce que c'est leur évolution naturelle et non parce qu'ils sont contaminés par un champignon parasite; tout fruit, quelles que soient les précautions qu'on prenne pour le conserver, finit par pourrir comme un fruit tombé à terre. Quand la pourriture est précoce, rapide, la cause doit en être recherchée non pas dans un parasite, mais dans un traumatisme (meurtrissure, piqûre d'insecte) ou dans des conditions climatériques défavorables (pluies persistantes, gelée, etc.).

Les moisissures qui se développent sur les pommes, les poires ou autres fruits, ne sont pas identiques; elles sont différentes pour chaque espèce, comme la moisissure organique dont elles dérivent. Le *Stromatinia* de la pomme est différent de celui de la poire.

La forme *Pezize*, qui naît des sclérotes formés par la moisissure organique du fruit en voie de pourriture, est donc une forme gonidienne de cette moisissure; l'intérêt que présente cette forme réside surtout dans le fait que, naissant de la moisissure organique du végétal, *revenue à sa forme ancestrale*, elle constitue déjà un premier stade du retour de la moisissure à la forme organisée.

Stromatinia cinerea.

C'est à ce champignon qu'on a attribué la pourriture des prunes, pêches, cerises, etc. Le champignon se développe également sur les rameaux. Il constitue de petits mamelons gris sur les zones mortifiées des fruits.

Ce champignon, comme le précédent, n'est pas un parasite hétérogène; c'est une forme de la moisissure organique des fruits. Les mamelons gris sont constitués par une moisissure de la forme *Sporothricum (Monilia cinerea)*. Certains mamelons se développent sous la forme *Penicilium*. En cultivant sur gélose sucrée la forme *Sporothricum*, on obtient sa transformation en la même forme *Penicilium* que celle qui se développe spontanément sur les fruits.

En cultivant sur gélose la pulpe du centre des fruits sains ou la pulpe du tissu sous-cortical des branches, on obtient facilement les formes *Penicilium* et *Sporothricum* identiques à celles qui se développent spontanément sur les fruits ou sur les rameaux.

Comme dans le cas précédent, le rot-brun n'est donc pas dû à un champignon parasite hétérogène; les mamelons gris qui se développent sur les zones mortifiées sont constituées par une forme végétative de la moisissure organique.

Quant à la mortification elle-même, *qui précède toujours le développement des mamelons gris*, elle est un phénomène d'évolution naturelle du fruit. Cette évolution naturelle est rapide quand le fruit est tombé à terre et exposé à l'humidité; elle est encore plus rapide quand le fruit est conservé sous cloche humide.

IX. Chancre des arbres. Maladie du rouge. Nectria.

Les *Nectria* sont considérés comme des champignons parasites des arbres; ils apparaissent sous la forme de petites saillies roses ou rouges orangé vif soulevant et faisant éclater l'épiderme.

On pense que le mycélium du champignon végète dans les rameaux atteints et provoque leur dessication.

Il est généralement admis que le chancre des arbres fruitiers débute toujours par la végétation du *Nectria* dans l'écorce.

Ces conceptions sont erronées, le *Nectria* n'étant pas un parasite; c'est une forme végétative de la moisissure organique de l'arbre. Le *Nectria* ne fait pas sécher une branche; il ne pousse que sur les branches en voie de mortification et il y pousse précisément parce qu'elles sont dans cet état; la moisissure organique en souffrance change de forme et constitue les formations appelées *Nectria*, mais elle n'en forme jamais si, préalablement, elle n'est pas en état de souffrance.

Une pustule de *Nectria cinnabarina*, dissociée et examinée à un fort grossissement, se montre constituée par la végétation d'une moisissure de la forme *Sporothricum ;* cette moisissure cultivée sur gélose peut être transformée en la forme *Penicilium*.

Si l'on cultive également sur gélose la pulpe aseptique du tissu sous-cortical d'une branche saine prise sur un sujet indemne, on obtient ces deux mêmes formes gonidiennes identiques.

La moisissure qui constitue les petites saillies rouges du *Nectria cinnabarina* est donc une forme végétative de la moisissure organique du végétal. Si l'on cultive sur gélose le *Nectria cinnabarina* du prunier, on obtient les formes gonidiennes de la moisissure organique du prunier et non d'un autre arbre. Cultivant le *Nectria cinnabarina* du *Sophora*, ce sont les formes gonidiennes de la moisissure organique du *Sophora* que j'ai obtenues, formes totalement différentes de celles du prunier, bien que le *Nectria cinnabarina* de cette dernière espèce paraisse identique au *Nectria* du prunier. Par exemple, on obtient par culture du *Nectria cinnabarina* du *Sophora* une forme *Mucor* très particulière et spéciale à la moisissure organique du sophora.

Ainsi, le *Nectria* n'est pas un parasite des arbres et n'existe ni comme genre, ni comme espèce.

Quand la moisissure organique d'un arbre est en souffrance dans une *branche, elle perd le type organique* et prend une forme végétative *anormale et indépendante ;* elle peut subir des transformations multiples comme on l'a vu dans les maladies des végétaux précédemment étudiées.

Le *Nectria,* qui n'a pas d'existence spécifique et n'est qu'une apparence de la moisissure organique du végétal, ne peut donc pas être la cause du chancre des arbres; il est, comme le chancre lui-même, une manifestation de l'état de souffrance; la cause chancre réside uniquement dans des conditions culturales et météorologiques défavorables; sa nature est, en somme, identique à celle du cancer des animaux; quand la moisissure qui constitue le chancre est formée, elle vit et s'étend aux dépens des tissus sains voisins, car sa végétation est indépendante et n'obéit plus aux lois du développement des tissus. Comme pour le cancer, il n'est qu'un moyen d'empêcher son extension : c'est l'ablation totale de la zone atteinte.

CHAPITRE VIII

NATURE ET ÉTIOLOGIE DES MALADIES DE L'HOMME ET DES ANIMAUX

Isolement des agents pathogènes des maladies contagieuses.

Source originelle des virus.

Nature et étiologie des maladies de l'homme et des animaux.

Un animal étant constitué par une moisissure organisée, les maladies qui l'atteignent reconnaissent pour cause, en dehors du parasitisme par des animaux (helminthes, insectes, etc.) :

1° Une altération de l'activité végétative ou une déviation anormale de la forme végétative de la moisissure constituant l'organisme.

2° Une contamination de l'organisme par une moisissure hétérogène.

Cette distinction est nécessaire, la moisissure organique pouvant donner naissance à des cultures bactériennes ou à des mycoses anormales aussi bien que les moisissures infectantes hétérogènes.

***

Maladies causées par une altération de l'activité végétative ou une déviation anormale de la forme végétative de la moisissure organique.

Les causes immédiates de ces maladies sont les conditions défavorables à l'évolution de la moisissure organique spécifique : le froid, la chaleur excessive, l'insuffisance de matériaux nutritifs (misère), l'excès de travail (surmenage), l'action pernicieuse de certaines substances chimiques toxiques parmi lesquelles on doit classer l'alcool (alcoolisme); un excès d'alimentation et surtout de certains aliments (viande) réalise, par un autre procédé, une condition défavorable à la moisissure organique.

Ces diverses conditions, qui mettent en état de souffrance la moisissure organique, exercent progressivement sur elle l'action suivante :

Quand la moisissure constituant l'organisme est soumise à des causes défavorables trop accentuées ou d'une durée trop prolongée, elle tend à perdre le type organique, c'est-à-dire son organisation, pour revenir à sa forme ancestrale ; dans ces conditions, la moisissure organique ne meurt pas ; ce sont son organisation *et ses propriétés organiques seules qui disparaissent ;* revenant à sa forme ancestrale, *son développement cesse d'être soumis à l'influence du système nerveux et d'obéir* aux lois de l'évolution des tissus de l'organisme.

Les modifications de forme que peut subir la moisissure organique sont nombreuses; elles comprennent deux catégories.

1° Le passage de la moisissure organique à l'état de culture bactérienne.

2° Le passage de la moisissure organique à d'autres formes mycéliennes anormales; celles-ci donnent le plus souvent naissance, simultanément, à des éléments bactériens anormaux dans l'organisme.

***

Passage de la moisissure organique à l'état de culture bactérienne.

En arrêtant pendant trop longtemps la circulation dans un membre (garrot, ligature expérimentale), on provoque sa gangrène. Le vibrion septique et d'autres bactéries apparaissent dans le tissu conjonctif sous-cutané ; les unes sont autogènes, d'autres hétérogènes.

Le vibrion septique est une forme bactérienne hétérogène, en milieu anaérobie, d'une moisissure déterminant une mycose permanente : la moisissure organique de la carotte.

La gelure d'un membre réalise le même processus et la nécrose des éléments anatomiques. Une température trop élevée (brûlures) le réalise également. L'action du froid trop prolongé et de la chaleur trop élevée et trop prolongée se manifestent de façon identique sur tous les organismes vivants animaux ou végétaux; il a été démontré, antérieurement, que la pourriture humide de la pomme de terre, due à un excès d'eau dans le milieu extérieur, provient de l'altération de la moisissure organique du tubercule et de son passage à l'état bactérien; cette pourriture humide se reproduit facilement, avec les mêmes formes bactériennes, en soumettant le tubercule sain à la gelée ou à une température de 55° pendant une heure ou deux, et en le conservant ensuite en cristallisoir couvert.

La formation de cultures bactériennes spontanées s'effectue facilement dans les cas où il y a épanchement de sang ou de sérosité (hématomes, traumatismes sans solution de continuité avec l'extérieur, *plaies chirurgicales)*, parce que le sang contient toujours, et normalement, des éléments bactériens en végétation destinés à la formation des zymospores et des leucocytes. La suppuration d'une plaie chirurgicale n'est donc pas la preuve d'une faute d'asepsie ou d'une infection par des germes hétérogènes; cette suppuration a d'autant plus de chance de se pro-

duire *que l'hémostase est moins bien faite et la plaie moins bien débarrassée du sang extravasé.*

La preuve expérimentale de la transformation de la moisissure organique en culture bactérienne est des plus simples et peut se faire de multiples manières :

1° En broyant un fragment de tissu sain quelconque de l'organisme et le cultivant en bouillon.

2° En cultivant en bouillon quelques gouttes de sang.

3° En centrifugeant du sang oxalaté et en cultivant une parcelle de la couche de leucocytes, hématoblastes et spores déposées au-dessus des globules sanguins. Les figures 5 et 6, planche 121, sont deux photographies des éléments bactériens d'une culture du sang du cheval obtenue par ce procédé.

4° En cultivant sur gélose la pulpe broyée des organes ou des fragments de tissu conjonctif. On obtient ainsi, à la fois, les formes gonidiennes de la moisissure organique de l'animal et certaines de ses formes bactériennes [1]. Il est facile de vérifier que les moisissures recueillies ne sont pas accidentelles, car on retrouve toujours les mêmes chez tous les individus d'une même espèce; les tissus d'une souris de Paris donnent naissance à la même moisissure et aux mêmes formes bactériennes qu'une souris vivant dans les champs à 500 kilomètres de là.

Si on cultive en bouillon les formes gonidiennes de la moisissure organique, on peut en obtenir soit une culture bactérienne, soit des éléments bactériens assez nombreux pour en reproduire une par ensemencement.

Les plus fines ramifications de la moisissure organique présentent, dans tous les points de l'organisme, des appendices spirillaires ou sinueux, ou courts et droits, terminés par des spores. La désagrégation d'un tissu met en liberté ces éléments ainsi que ceux des filaments mycéliens segmentés; dans toute ulcération, par exemple, les terminaisons mycéliennes de la moisissure organique mises à nu et végétant à la surface de la plaie se désorganisent sous la forme du bacille fusiforme et du spirille, éléments toujours associés parce qu'ils existent sur un même filament mycélien, l'un portant l'autre.

La moisissure organique végète sous une forme spéciale dans chaque organe; celle des centres nerveux est nettement différente de celle du foie, par exemple, bien que liée à elle spécifiquement; il en résulte que

1. Les cultures bactériennes se présentent sous forme d'enduit crémeux ou opalin semi-liquide, formant de nombreuses colonies.

les formes bactériennes qu'on obtient par culture du tissu conjonctif ne sont pas les mêmes que celles qu'on obtient avec le tissu hépatique ou avec le tissu cérébral, mais chaque forme, étant liée spécifiquement aux autres, peut y être ramenée par des procédés de culture appropriés.

Les formes bacillaires obtenues par culture de la pulpe des tissus sont des plus variées : forme du bacille d'Eberth, forme du coli, du diphtérique, formes de vibrions, formes en clou ou tête d'épingle, forme du bacille de Koch, etc.

Aucune de ces formes n'est caractéristique de l'espèce; la détermination spécifique d'une bactérie ne peut être faite avec sûreté qu'en transformant la culture bactérienne en hyphomycète aérien sous une ou plusieurs formes gonidiennes.

La forme *coli* étant une forme bactérienne de la moisissure organique de l'homme, il ne faut donc pas s'étonner qu'on la trouve toujours associée au bacille d'Eberth.

Il n'est pas davantage surprenant que, dans de nombreuses maladies autogènes, on rencontre le colibacille dans les lésions et qu'on le rencontre également dans les lésions des organes déterminées par des agents pathogènes hétérogènes.

Le *Bacillus botulinus* est une forme de segmentation de la moisissure organique du porc, se développant dans la viande en putréfaction de cet animal.

La présence constante et normale de bactéries, dans le sang ou les organes, est connue depuis longtemps. On les a considérées comme saprophytes et on croit qu'elles pénètrent par le tube digestif. Ces bactéries sont, en réalité, en dehors des périodes d'infection actives, des éléments de la moisissure organique spécifique; quand elles sont des germes hétérogènes, elles ne sont pas saprophytes, mais pathogènes. En effet, ces germes aboutissent toujours au développement d'éléments mycéliens dans les organes (mycose de longue durée) et la présence de ceux-ci ne peut pas être supportée sans dommage par l'organisme, *car ils vivent aux dépens des tissus.*

***

Passage de la forme organisée de la moisissure organique à d'autres formes végétatives mycéliennes anormales.

La moisissure organique, en souffrance par suite de conditions défectueuses (nutrition, froid, activité circulatoire insuffisante, etc.), *peut*

perdre le type organique et prendre une autre forme végétative, dont le développement devient autonome et n'a plus lieu suivant la loi organique.

Le caractère de cette nouvelle forme est de se multiplier très activement et de former, contrairement à la moisissure organique, une grande masse de fructifications d'un type nouveau et anormal.

Ce changement de forme végétative est la cause des maladies autogènes de l'organisme animal, tuberculose, cancer, pneumonie, congestion pulmonaire, et des divers organes, rhumatisme, névrite, sciatique, etc., que nous passerons brièvement en revue.

Tuberculose, cancer. Ce changement de forme végétative est la cause de deux des maladies les plus graves de l'homme : le cancer et la tuberculose. Il est démontré ailleurs :

1° Que la tuberculose humaine est, au moins dans un grand nombre de cas, spontanée et déterminée par le développement d'une forme végétative anormale de la moisissure organique de l'homme; la transformation végétative s'opère dans la période de misère organique (prétuberculose) qui précède la période d'évolution active; la nouvelle moisissure est nécrosante parce qu'elle vit aux dépens de la moisissure organique normale, mais non résistante, qui est en contact avec elle, et qu'elle développe une masse énorme de fructifications (spores et zymospores) qui constituent la masse caséeuse des tubercules et la matière purulente qui s'évacue au dehors

2° Que le cancer est constitué par une forme végétative anormale de la moisissure organique caractérisée par la forme spéciale de son mycélium et de ses fructifications et surtout par l'indépendance de son développement qui ne suit plus les lois de l'évolution des éléments organiques normaux; cette forme végétative anormale s'étend et se propage, même en d'autres points de l'organisme, par les zymospores qu'elle développe et qui la reproduisent intégralement; les zymospores peuvent facilement, en raison de leur mouvement brownien, pénétrer dans les tissus voisins de la tumeur, sur une large étendue, et y former de nouvelles masses germinatives qui constitueront de nouveaux foyers; c'est par ce procédé qu'elles infectent des ganglions éloignés.

La tuberculose et le cancer sont donc deux maladies d'évolution spontanée, autogènes; les moisissures anormales qui les constituent étant liées spécifiquement à la moisissure organique humaine, l'organisme humain est, par conséquent, un milieu de choix pour leur évolution; ce fait

rend évident *que les éléments reproducteurs de ces formes anormales peuvent aussi bien se développer dans un organisme neuf dans lequel elles pénètrent par contagion.* Il est aussi évident que ce développement, s'il peut avoir lieu pour la tuberculose, ce qui n'est pas douteux, peut avoir lieu également pour le cancer.

Pneumonie. Congestion pulmonaire. La pneumonie est due à une végétation anormale de la moisissure organique du poumon. Les crachats visqueux du pneumonique sont constitués par la matière hyaline de la culture expulsée et coagulée dans les bronches, et contenant les éléments de la moisissure en végétation; le pneumocoque est l'un des éléments de segmentation du mycélium contenu dans les crachats; la culture de ceux-ci donne naissance à la forme *Penicilium* de la moisissure organique de l'homme. La congestion pulmonaire idiopathique est de même nature.

Rhumatisme. Sous l'influence de diverses causes, parmi lesquelles le froid paraît être la plus importante, les éléments conjonctifs de la moisissure organique subissent une poussée végétative qui constitue le rhumatisme chronique ou même aigu.

Névrites. Sciatique. Une poussée végétative des éléments mycéliens qui constituent les nerfs est la cause des névrites, de la sciatique; comme dans les autres organes, la moisissure constituant le nerf peut changer de forme pour développer une tumeur cancéreuse (névromes).

Artériosclérose. La moisissure organique qui constitue les parois artérielles peut, comme celle des tissus, changer de forme. Une artère devenue scléreuse montre une végétation mycélienne abondante et de forme anormale dans sa paroi, de multiples sclérotes de grandes dimensions et une grande quantité de fructifications sporulaires. L'examen de la paroi montre que la moisissure *est en voie de retour au type ancestral. Dans la substance nerveuse, la paroi artérielle envoie des branches mycéliennes dans tous les sens;* celles-ci se développent dans le tissu voisin, s'y multiplient, vivent à ses dépens et le nécrosent; ceci explique *pourquoi les lésions cérébrales de l'artériosclérose se développent le long du trajet des vaisseaux.* Si l'on examine un foyer de ramollissement d'un artério-scléreux, on voit que la matière ramollie est constituée par une masse énorme de fructifications (spores) de la moisissure nécrosante mélangée à des éléments mycéliens en végétation; si l'on examine les parois du

foyer, c'est-à-dire la zone d'extension du ramollissement, on voit qu'elle contient d'énormes sclérotes formant de multiples troncs mycéliens de grandes dimensions qui étendent leurs branches multiples dans tous les sens. C'est cette végétation mycélienne qui détruit la matière organique cérébrale, la zone centrale ramollie de la lésion n'est pas constituée par de la matière cérébrale ramollie, mais par des éléments de la nouvelle moisissure. Un foyer de ramollissement est donc en somme identique à un énorme tubercule,

On conçoit facilement que la moisissure qui constitue ainsi des foyers de ramollissement, par destruction de la substance nerveuse, puisse facilement détruire la paroi vasculaire et provoquer les hémorragies des artérioscléreux.

Le développement de la moisissure anormale dans les organes autres que le cerveau peut produire, soit des lésions analogues, soit du tissu scléreux. Le processus que je viens de décrire est si net qu'il n'y a aucun doute qu'il est bien la cause directe de ces lésions.

Maladies du sang.

Le sang contient de multiples éléments dont la végétation peut être déviée et devenir anormale : hématies, hématoblastes, masses germinatives (leucocytes), spores, zymospores, éléments bacillaires divers.

Les spores et éléments bactériens peuvent se multiplier d'une façon anormale et constituer une septicémie spontanée autogène La septicémie puerpérale qu'on a attribuée sans exception à une infection extérieure peut provenir, par exemple, du développement des éléments bactériens normaux du sang restés dans l'utérus après l'accouchement, le milieu et la température étant des plus favorables à leur multiplication; les zymospores de cette culture anormale peuvent traverser la paroi utérine et infecter le sang. Il n'est donc pas certain que, dans un cas de septicémie puerpérale, il y a eu infection par l'accoucheur et faute professionnelle.

Maladies résultant d'une contamination de l'organisme par une moisissure hétérogène.

Il a été démontré que les bactéries n'ont pas d'individualité et qu'elles sont les éléments de segmentation ou les fructifications (spores et zymospores) des moisissures.

J'ai obtenu la transformation, en leur forme d'hyphomycète aérien, de la plupart des éléments pathogènes hétérogènes connus; on en trouvera la représentation photographique plus loin.

L'agent infectant hétérogène est toujours une moisissure; les parasites qui ont été décrits comme hématozoaires, protozoaires, etc., n'ont pas cette nature. Ce sont des éléments d'une moisissure pathogène.

Il est démontré plus loin que l'hématozoaire du paludisme, les trypanosomes, les spirilles, spirochètes, leishmanies, pyroplasmes, amibes ne sont pas des protozoaires, mais des éléments constituants des moisissures pathogènes.

***

Les maladies évoluent en deux phases : l'une aiguë, bactérienne, l'autre chronique, mycélienne.

Il a déjà été exposé, plus haut, que l'évolution des moisissures pathogènes, qui pénètrent dans l'organisme animal, se fait en deux phases successives : la première, bactérienne, d'une durée variable (généralement quatre à douze jours), la seconde, mycélienne.

Dans la phase bactérienne, les éléments de la moisissure pathogène évoluent comme les éléments de toute culture in vitro en milieu liquide; les zymospores qui se forment développent dans le sang un travail chimique intense d'où résulte *la fièvre ;* celle-ci diminue, puis cesse, quand le phénomène d'agglomération, en s'accentuant, groupe les zymospores dans les masses germinatives et supprime ainsi leur activité chimique.

En raison de la richesse du sang en matières albuminoïdes, la culture *in anima vili* forme beaucoup plus facilement que la culture in vitro des masses germinatives nombreuses. Ces masses, *qui constituent les leucocytes hétérogènes* de l'agent infectant, végètent dans les premiers cycles d'évolution bactériens en formant des filaments mycéliens qui se segmentent en bactéries; s'il se forme des bacilles, ceux-ci continuent souvent leur segmentation en microcoques. Au bout d'un certain temps, quand la culture très riche en zymospores (maximum de la période fébrile) a formé beaucoup de substance hyaline (agglutinine) destinée à la formation du mycélium, la constitution des masses germinatives est accélérée et leur taille s'accroît; elles entrent en végétation et émettent, dans le sang même, de longs filaments mycéliens. En raison de leur taille et de l'encombrement de cette végétation, elles sont arrêtées dans les

capillaires à un moment donné et on ne les trouve plus que rares dans le sang.

Arrêtées dans les tissus, ces masses y développent leur mycélium; c'est ainsi que la phase mycélienne s'établit.

La raréfaction ou disparition des bactéries pathogènes du sang ne signifie pas, on l'a vu, qu'elles ont été détruites, mais seulement qu'elles ont changé de forme.

Cette évolution peut être vérifiée très facilement par l'examen du sang, puis des organes, après inoculation de la culture d'un agent pathogène hétérogène; l'existence de la phase mycélienne peut être vérifiée très simplement, à tout moment, par la culture de la pulpe des organes de l'animal; cette culture donne toujours naissance à la forme *Penicilium* et à d'autres formes gonidiennes caractéristiques de la moisissure inoculée.

***

Les accidents tardifs des maladies aiguës ne sont pas provoqués par des toxines solubles; mais par la végétation mycélienne de la phase chronique.

Toute moisissure hétérogène infectant l'organisme animal s'y établit sous la forme mycélienne durable, constituant ainsi une mycose de longue durée, ou même définitive (syphilis). Les maladies les plus fréquentes, variole, rougeole, scarlatine, fièvre typhoïde, diphtérie, méningite cérébro-spinale..., etc., sont suivies, postérieurement à leur période aiguë, de troubles variés (paralysies, troubles du foie, du poumon, des reins, trichophyties, éruptions cutanées, etc.), qui ont été attribués à l'imprégnation des organes par des toxines solubles. En réalité, ces troubles sont provoqués par la végétation mycélienne de l'agent pathogène dans les organes et sont ceux de la phase chronique ou mycélienne de la maladie.

L'existence de toxines constituées par des corps solubles et définissables chimiquement n'est démontrée par aucun fait probant. Il a été démontré que ces toxines sont constituées par des éléments figurés, reproducteurs de la moisissure, les zymospores; les symptômes violents de la période aiguë d'une maladie sont causés par les zymospores de l'agent pathogène, granulations douées d'un pouvoir de transformation chimique intense et qui constituent les agents actifs des ferments.

L'existence de la végétation mycélienne dans les organes, pendant une longue durée après la période aiguë des maladies, explique les accidents tardifs par les troubles profonds que cette végétation peut provoquer dans les tissus et qui peuvent aller jusqu'à la sclérose d'un organe ou à la formation de foyers de ramollissement.

Les troubles de la période mycélienne de la syphilis (lésions gommeuses) et ceux du paludisme (lésions du foie et de la rate) sont trop connus pour qu'il soit nécessaire d'insister davantage sur ces faits.

Source originelle des virus ou agents pathogènes hétérogènes des maladies contagieuses de l'homme et des animaux.

Il a été indiqué, au début de cet ouvrage, comment je suis parvenu à la connaissance de la source originelle des virus.

Ayant transformé les virus les plus communs en formes gonidiennes des moisissures qui leur donnent naissance, je reconnus, en isolant les formes gonidiennes de la moisissure organique des végétaux alimentaires, que l'agent pathogène du typhus exanthématique possédait des formes identiques à celles de la moisissure organique de l'avoine; peu de temps après, je pus reconnaître que la moisissure organique de l'orge s'identifiait avec celle de l'agent pathogène de la diphtérie. Je reconnus ainsi, successivement, que le maïs est la source originelle du virus de la fièvre typhoïde, le blé et le seigle celles des virus paratyphiques A et B, le riz celle du paludisme; la pomme de terre celle du tétanos, de la vaccine, de la variole et de la fièvre aphteuse ; la tomate celle de la varicelle, la laitue celle de la rougeole, la carotte celle de la scarlatine et de la rage, les *Amanita phaloïdes* et *citrina*, celles du choléra, etc.

Après avoir déterminé que les animaux et les végétaux sont constitués par une moisissure organisée, et après avoir isolé les formes gonidiennes de la moisissure organique de l'homme, je pus constater que celles-ci étaient identiques aux formes gonidiennes que j'avais obtenues par transformation des cultures de tuberculose humaine. Ceci établissait donc que la source originelle des éléments tuberculisants humains est l'organisme humain lui-même. La même conclusion résulta de la com-

paraison des formes gonidiennes de la moisissure organique de l'homme avec celles que fournit la culture de la pulpe des tissus cancéreux.

Par l'isolement des formes gonidiennes de la moisissure organique des animaux et par la comparaison de ces formes avec celles des agents pathogènes de certaines maladies, je pus reconnaître que la moisissure syphilitique est la moisissure organique du singe (macaque, cercopithèque, chimpanzé) et que l'agent pathogène de la spirochétose ictéro-hémorragique est la forme *Aspergillus* de la moisissure organique du rat.

Les recherches en cours ne tarderont pas, vraisemblablement, à faire connaître la source originelle des autres maladies, lèpre, morve, charbon, etc.

Un fait important ressort de ces déterminations : quand on examine la liste des végétaux alimentaires les plus communs, on constate que les maladies les plus fréquentes de l'homme sont causées par la pénétration, dans son organisme, des éléments bactériens de la moisissure organique de la pomme de terre, de la tomate, de la carotte, de la laitue, des diverses espèces de chou, du maïs, de l'orge, de l'avoine, du seigle, du riz, des oranges, citrons et mandarines, etc.

Mais les autres végétaux alimentaires : la chicorée, le salsifis, la mâche, l'oseille, le cresson, la betterave, la poirée, le cardon, le crosne, les légumineuses (pois, haricots, lentilles, fèves), l'aubergine, le potiron, le céleri, le persil, le cerfeuil, l'oignon, l'ail, l'échalotte, le poireau, les fruits, pommes, poires, prunes, fraises, etc., donnent tous naissance très facilement à une culture bactérienne qui doit contaminer l'homme[1]. J'ai isolé ces cultures bactériennes ainsi que les formes gonidiennes de tous les végétaux qui viennent d'être énumérés.

Les médecins se trouvent fréquemment en face de maladies de formes aberrantes, qu'il leur est impossible de diagnostiquer. Parmi ces maladies, il en est qui sont causées par la moisissure organique des végétaux énumérés ci-dessus. Les maladies de la pomme de terre sont la variole, le tétanos, ou la fièvre aphteuse; la scarlatine est la maladie de la carotte, la varicelle celle de la tomate, la rougeole celle de la laitue, la diphtérie

1. Ces faits attirent l'attention sur un phénomène curieux et fréquent : l'urticaire qui survient régulièrement chez certaines personnes après toute ingestion d'une matière alimentaire spéciale à chaque individu, les fraises ou autres fruits, certains poissons ou crustacés et, par exemple : il s'agit vraisemblablement d'une poussée végétative rapide d'une mycose ancienne, celle de la moisissure organique de la fraise par exemple, provoquée par les zymospores de l'aliment cru ou insuffisamment cuit.

celle de l'orge, le typhus exanthématique celle de l'avoine..., etc.

Il paraît donc certain qu'il existe une maladie de la chicorée, une de la betterave, une du pois, du haricot, une du poireau, etc. Il existe des maladies de la pomme de terre et de la tomate; il serait étonnant que deux autres solanées alimentaires communes, l'aubergine et le piment, n'en déterminent pas une également.

Il existe donc sûrement toute une série de maladies de l'homme encore inconnues, mais moins fréquentes que les maladies déjà catalogguées et décrites. Ces maladies ne pourront être reconnues et catalogguées, à leur tour, qu'après isolement et identification des moisissures pathogènes qui en sont les agents. L'étude de ces maladies se poursuit actuellement.

Les mêmes observations s'appliquent aux maladies dont les sources originelles sont les organismes animaux. Il est bien certain que le singe et le rat ne sont pas les seuls animaux dont la moisissure organique peut être pathogène pour l'homme. Nous avons vu que le *Bacillus botulinus* est une forme bactérienne de la moisissure organique du porc.

J'ai vérifié, par l'inoculation au cobaye, que la moisissure organique des poissons (carrelet, merlan, rouget, anguille, carpe), des batraciens (grenouille), des reptiles (caïman, tortue, gongyle), des oiseaux (paon, poule sultane, perroquet, perruche), des mammifères (souris, taupe, mouton, cheval, bœuf, chien, etc.), est très pathogène. Il en est certainement de même pour l'homme.

Il est donc certain que, comme pour les plantes, il existe des maladies encore inconnues causées par la moisissure organique des animaux infectant l'homme, soit par le tube digestif, soit par inoculation par les animaux piqueurs (poux, puces, etc.).

A titre de document et pour juger des différences qui existent entre les moisissures organiques des animaux et des végétaux, j'ai joint à cet ouvrage des planches représentant des formes gonidiennes et notamment la forme *Penicilium* des espèces suivantes :

Pour les animaux : le cheval (Pl. 309), le porc (Pl. 310), le mouton (Pl. 311), la souris (Pl. 315), le paon (Pl. 316), la poule sultane (Pl. 317), le perroquet (Pl. 318), la tortue (Pl. 319), le caïman (Pl. 320), la grenouille (Pl. 321), l'anguille (Pl. 322), le merlan (Pl. 323).

Pour les végétaux : le salsifis (Pl. 324), l'*Eucalyptus globulus* (Pl. 325), l'*Amanita phalloïdes* (Pl. 326), l'*Amanita citrina* (Pl. 327), le *Collybia velutipes* (Pl. 328), le *Lycoperdon pratense* (Pl. 329).

***

De cet exposé, il résulte que les maladies de l'homme sont : les unes, et les plus graves, autogènes (dues à une altération de la moisissure organique), et les autres dues à des moisissures parasites hétérogènes dont la source originelle est l'organisme des végétaux et des animaux ou leurs produits de décomposition; les maladies les plus communes parmi ces dernières sont provoquées par la moisissure organique des végétaux qui sont nos aliments journaliers.

Il est donc à peu près impossible que nous échappions à ces maladies, puisque notre alimentation ne peut se faire qu'avec des végétaux ou des animaux, ou avec des substances qui en sont extraites.

Nos aliments sont donc constitués, en totalité, par des substances qui sont une forme végétative des agents pathogènes de nos maladies et qui, facilement, peuvent donner naissance à la culture bactérienne de ces agents.

Si l'on considère que nous absorbons chaque jour une grande quantité de ces matières, qu'elles sont détruites par les ferments digestifs et que, malgré cette ingestion journalière, les cas d'infection sont extrêmement rares relativement au nombre des individus, nous devons conclure que la crainte de l'absorption des microbes est fort exagérée. Il est évident, en raison de la nature de nos aliments, que si cette ingestion était très dangereuse, l'existence de l'homme et des espèces animales serait très précaire. Nous ingérons, sans pouvoir l'éviter, une grosse masse de microbes, mais nous les digérons. Il est bien probable que, quand un germe pathogène se développe dans l'organisme, c'est qu'il n'a pas été détruit par la digestion. Diverses conditions favorisent la pénétration, par le tube digestif, d'éléments bactériens virulents qui ne sont pas digérés :

1° L'ingestion de petites quantités de substances non cuites, en dehors de la sécrétion et de la présence des ferments digestifs, c'est-à-dire après la fin de la digestion.

2° La pénétration fréquente, dans le tube digestif et avec la salive, des éléments bactériens produits par la fermentation des substances alimentaires qui restent incluses entre les dents ou dans l'espace gengivo-labial.

Il est à peu près certain que c'est cette infection partant de la bouche qui est la cause du développement de la diphtérie et de certaines angi-

nes chez de nombreux malades; il est certain que c'est la cause unique du développement du muguet chez les nourrissons et chez l'adulte.

Une autre cause d'infection paraît résider dans l'ingestion de matières alimentaires cuites depuis plusieurs jours et fermentées malgré cette cuisson, ou de matières alimentaires fermentées et insuffisamment cuites (viandes faisandées), ou d'aliments crus et altérés. Avec ces matières, on ingère la culture bactérienne de l'aliment toute développée.

Cette affirmation n'est pas une hypothèse : les oranges, mandarines ou citrons pourris, par exemple, contiennent la culture développée de l'agent pathogène de la fièvre de Malte.

La culture bactérienne d'un aliment paraît contaminer l'homme plus facilement que l'aliment cru.

La connaissance de la source originelle des virus des maladies contagieuses entraîne naturellement celle des règles à suivre pour assurer la prophylaxie de celles-ci et diminuer la fréquence des cas d'infection.

Pour cette prophylaxie, il faut distinguer les cas d'infection spontanée *qui sont le point de départ des épidémies* et les cas d'infection secondaire opérée par transmission du virus de malade à malade. C'est évidemment la disparition des cas d'infection spontanée, c'est-à-dire d'infection du premier ou des premiers malades qu'il importe de rechercher; la connaissance de la source originelle du virus permet d'établir des règles qui doivent éviter un grand nombre de ces cas d'infection primitifs.

Citons des exemples pour fixer ce point.

La variole est causée par une forme gonidienne de la moisissure organique de la pomme de terre; sans la vaccination jennerienne, la variole serait donc d'une grande fréquence, toute ménagère épluchant ces tubercules sans aucune précaution, ayant les mains totalement souillées par leur jus ou par les moisissures développées sur leur surface, et portant même ses doigts à sa bouche sans aucune méfiance. Il est certain que le lavage des mains, les précautions destinées à ne répandre nulle part l'eau de lavage des tubercules qui doit être évacuée par l'évier, une cuisson soigneuse et suffisante, auraient évité jadis un nombre considérable de cas de variole.

Il en est de même pour la tomate, agent de la varicelle, pour la carotte, agent de la scarlatine, et pour la laitue, agent de la rougeole.

Un grand nombre de cas de diphtérie doit être évité par la suppression de la farine d'orge employée à l'alimentation des enfants et par la suppression de l'emploi de la paille d'orge comme litière pour les vaches

laitières, le lait étant généralement souillé par le fumier de l'étable.

Il paraît certain qu'on diminuera notablement le nombre de cas de rage chez le chien (ou chez d'autres animaux), en évitant de leur donner, comme aliments, des carottes qui, souvent, séjournent plusieurs jours dans une écuelle ou sur le plancher de leurs niches où elles fermentent.

La fièvre aphteuse des bovidés, dont l'agent pathogène est la moisissure organique de la pomme de terre, doit également diminuer considérablement de fréquence par l'application de règles simples. Comment la fièvre aphteuse pourrait-elle ne pas être aussi fréquente chez les bovidés que la variole l'était chez l'homme, quand, entrant dans la cour d'une ferme, on voit des tubercules pourris sur le fumier et même épars sur le sol concurremment avec des épluchures, et *la ménagère jeter sur le sol, au lieu même où passent les vaches, l'eau trouble dans laquelle elle vient de laver les pommes de terre du prochain repas* ? Ces fautes étant journalières, les onglons des vaches et les chaussures de l'homme transportent inévitablement dans l'écurie les éléments d'une culture de l'agent de la fièvre aphteuse.

Un des points les plus importants pour la lutte contre les grandes épidémies est de connaître la source originelle du virus qui les détermine. On verra, à l'étude du choléra, que la connaissance de la source originelle du virus permet, non seulement d'arrêter une épidémie à son début, *mais d'en prévoir l'imminence avant qu'elle apparaisse et de prendre préventivement les précautions qui empêcheront la contamination des individus.* En effet, l'agent pathogène du choléra est la culture bactérienne des amanites vénéneuses, notamment des *Amanita citrina* et *Amanita phalloïdes.* Ces champignons pourrissent toujours normalement sur le sol, et la pluie accélère cette pourriture. Une pluie violente, courte, suffit pour entraîner dans les rivières ou dans les canalisations d'eau potable la culture bactérienne développée par la pourriture de ces champignons; c'est là la cause immédiate du développement des épidémies de choléra.

On sait donc d'avance que, dans une année chaude et humide, où il y a pullulation des amanites vénéneuses, une épidémie de choléra pourra suivre une pluie violente ou des pluies continues; il sera donc possible de prendre préventivement les précautions nécessaires, l'utilisation d'eau bouillie pour tous les usages domestiques, quand on constatera seulement la pullulation des amanites et, encore plus, quand une forte pluie surviendra pendant cette pullulation au cours des mois de juillet, août, septembre, et même en certaines années pendant le mois d'octobre.

Nous aborderons maintenant l'étude des maladies de l'homme, en vue de déterminer les formes des agents pathogènes qui les déterminent, et leur source originelle.

Nous étudierons, en premier lieu, les maladies autogènes de l'organisme, cancer, tuberculose, pneumonie, etc., puis les différentes maladies causées par des moisissures hétérogènes.

Il ne sera pas question ici d'une certaine catégorie de ces dernières, les maladies sériques, pour lesquelles il a été déterminé antérieurement que l'agent pathogène est la moisissure organique de l'animal dont le sérum émane; il s'agit du reste presque uniquement, dans ce cas, de la maladie sérique et de la mycose provoquée par le sérum du cheval, c'est-à-dire la moisissure organique de cet animal.

TUBERCULOSE

Au début de cette étude sur la tuberculose, je rappelle qu'il a été établi, précédemment, que dans tout *organisme animal ou végétal, les éléments d'un tissu vivant peuvent, sous certaines conditions, changer de forme et se transformer en culture bactérienne.* La démonstration en a été donnée pour le parenchyme de la pomme de terre; les cellules de ce parenchyme se transforment en culture bactérienne quand on les a soumises, au préalable, à l'action de la gelée ou d'une température de 50 à 55°.

Le mécanisme de cette transformation est simple; rappelons d'abord que les bactéries sont les éléments de segmentation du mycélium des moisissures; les éléments anatomiques des animaux et végétaux sont des *formes organisées* de la moisissure spécifique ancestrale; ils perdent leur organisation quand ils sont soumis à des influences défavorables (froid, chaleur excessive, insuffisance de nutrition, etc.); en perdant la forme organisée normale, la moisissure organique spécifique revient à sa forme ancestrale et prend, soit le type bactérien, soit le type mycélien; sa végétation devient indépendante de celle des tissus et échappe aux lois du développement de ceux-ci.

Les recherches qui conduisirent à la connaissance de ces faits établirent donc que, *sans aucune contamination extérieure*, une culture bactérienne ou une culture mycélienne anormale peuvent se développer spontanément dans l'organisme animal, et que l'élément qui leur donne naissance est la moisissure organique soumise à une cause de dépérissement.

Ces faits vont nous permettre d'arriver à la connaissance de la nature et de l'origine de la tuberculose.

Nature et origine de la tuberculose.

La connaissance de la nature et de l'origine de la tuberculose est donnée par les faits suivants :

1° Les cultures de tuberculose humaine ou bovine peuvent être transformées en une moisissure aérienne affectant des types gonidiens divers.

2° La matière caséeuse des tubercules peut être transformée en une moisissure aérienne affectant des types gonidiens divers.

3° On provoque une tuberculose caractéristique en inoculant au cobaye les spores des formes gonidiennes des moisissures obtenues par

transformation des cultures de tuberculose ou de matière caséeuse des tubercules.

4° Les formes gonidiennes issues de la transformation des cultures de tuberculose humaine ou bovine et de la matière caséeuse des tubercules sont identiques à celles qu'on obtient par transformation de la moisissure organique spécifique de l'homme ou du bœuf.

5° Certaines formes végétatives de la moisissure organique de l'homme, cultivées in vitro et issues de tissus sains, normaux, confèrent la tuberlose au cobaye.

Les éléments constituant les tissus normaux de l'organisme, la matière caséeuse des tubercules et le tissu cancéreux, peuvent, par une culture appropriée, être transformés en éléments identiques ou en une même forme bacillaire.

6° Le virus tuberculisant est constitué, non pas seulement par le bacille de Kock, mais par tous les éléments de la matière caséeuse ou tuberculeuse constituant le tubercule : leucocytes, cellules géantes, mycélium, spores et bacilles. Il peut être constitué par ces éléments sans contenir de bacilles.

7° Les éléments constituants des cultures de tuberculose, ou cultures de bacille de Kock sur pomme de terre ou gélose, ou en voile sur bouillon glycériné, sont les mêmes que ceux de la matière caséeuse des tubercules.

8° L'élément tuberculisant étant la moisissure organique spécifique déviée dans sa forme végétative, l'homme porte en lui l'élément nécessaire au développement spontané de la tuberculose; les causes qui provoquent ce développement sont celles qui déterminent l'état de misère physiologique de la moisissure organique.

9° L'élément tuberculisant étant la moisissure organique spécifique déviée dans sa forme végétative, l'organisme humain est un milieu éminemment favorable à sa végétation, soit spontanée, soit par contamination.

10° L'élément tuberculisant étant lié spécifiquement à la moisissure organique de l'homme, tout organisme humain sain doit être sensible aux éléments provenant des cultures de tuberculose humaine qui constituent la tuberculine.

Ces faits, dont la démonstration va être fournie, établissent :

1° Que la tuberculose humaine est souvent spontanée.

2° Que, dans tous les cas, exception faite pour les cas de tuberculose

d'origine bovine et, évidemment, d'origine contagieuse, elle est provoquée par la végétation des éléments de la moisissure organique humaine déviée dans sa forme et ses propriétés.

3° Que le bacille de Kock n'est ni l'agent causal principal, ni l'élément caractéristique de la tuberculose. L'élément le plus caractéristique de celle-ci est la masse germinative, son mycélium et ses fructifications.

Passons maintenant à la démonstration des faits qui justifient ces conclusions.

1° Transformation des cultures de tuberculose en moisissures aériennes (hyphomycètes).

J'ai obtenu cette transformation :

1° Avec six cultures de tuberculose humaines différentes dont deux ont été mises à ma disposition par le Professeur Legroux, de l'Institut Pasteur, et quatre par le Docteur G. Kuss.

2° Avec deux cultures de tuberculose bovine et une culture de tuberculose aviaire mises à ma disposition par le Professeur Legroux.

On peut obtenir la transformation des cultures en hyphomycètes par deux procédés :

1° En ensemençant la culture originelle sur divers milieux solides, jaune d'œuf, viande de bœuf cuite, caséine, gélose très sucrée (5 % maltose, 5 % glucose).

Les cultures sont conservées à la température du laboratoire et à la lumière. Le procédé est long; on réussit généralement à obtenir la transformation sur l'un des milieux ensemencés, mais au bout d'un temps très variable (de huit jours à deux mois ou plus).

La transformation s'opère généralement dans les types gonidiens *Sterigmatocystis* ou *Penicilium*. Dès qu'une colonie de moisissure est développée, on ensemence ses spores sur gélose très sucrée où elles se développent très rapidement.

2° En inoculant un cobaye avec la culture originelle et en cultivant sur gélose la pulpe des organes de l'animal, foie, rate, poumon, ganglions. On peut inoculer une dose massive qui tue rapidement l'animal. La culture du tissu pulmonaire se recouvre, dès les troisième ou quatrième jour, de colonies de la forme *Penicilium* de la culture inoculée. On obtient en même temps, en général, d'autres formes gonidiennes de cette culture, *Sterigmatocystis*, *Aspergillus*, *Monostérigmate*, etc.

Ce procédé est rapide et sûr; les formes *Penicilium* et *Mucor* de la moisissure organique du cobaye sont assez distincte pour qu'on puisse facilement éviter de les confondre avec les précédentes.

Au début, je n'obtins la forme *Penicilium* qu'à l'état rudimentaire, tel que le montrent les planches 162 (Forme *Penicilium* de la tuberculose humaine) et 168 (tuberculose bovine). Mais, par contre, j'obtins d'autres formes gonidiennes qui me permirent de différencier nettement la tuberculose humaine de la tuberculose bovine. J'obtins, avec les cultures de tuberculose humaine une forme *Mucor* (Fig. 1, 2, 3, pl. 163), et une forme *Aspergillus minimus* (Bainier) (Fig. 4, 5, pl. 163).

Les cultures de tuberculose bovine donnèrent, outre la forme *Penicilium*, une forme *Mucor* (Fig. 3, 4, 5, 6, pl. 169) nettement distincte de la forme *Mucor* de la tuberculose humaine, une forme *Monostérigmate* (Fig. 2, pl. 169), et une forme *Aspergillus* (Fig. 1, pl. 169).

L'étude de la forme *Aspergillus minimus* (Bainier) montra qu'elle n'est qu'un type rudimentaire de la forme gonidienne *Sterigmatocystis*. J'ai obtenu cette même forme en cultivant sur gélose la matière caséeuse des tubercules du poumon de l'homme.

Cette étude établissait donc, à ce moment, une distinction spécifique nette entre la tuberculose humaine et la tuberculose bovine et renseignait sur la nature des tuberculoses aspergillaires; celles-ci sont constituées par la végétation d'une forme gonidienne *Aspergillus* ayant la même origine que les autres tuberculoses : la moisissure organique spécifique.

Ultérieurement, je réussis à obtenir la forme *Penicilium* à son complet développement par repiquages successifs des cultures primitives et passage par le cobaye.

Je n'établirai pas, ici, de distinction entre les formes *Penicilium* des cultures de tuberculose humaine et bovine; cette distinction est très difficile, et je me borne à montrer les diverses variétés de fructifications qu'on peut observer dans les deux espèces. Les formes *Penicilium* de tuberculose humaine sont contenues :

1° Dans les planches 162, 164, 165, pour une culture de tuberculose du Professeur Legroux, de l'Institut Pasteur.

2° Dans la planche 166, pour une culture désignée Ay, provenant du Docteur G. Kuss.

3° Dans la planche 167, pour une culture désignée Lacr, provenant du Docteur G. Kuss.

Divers types de la forme *Penicilium* de la tuberculose bovine sont contenues dans les planches 168, 170, 171 et ont été obtenues avec une culture du Professeur Legroux, de l'Institut Pasteur, mentionnée comme ayant été isolée par le Professeur Vallée, de l'Ecole Vétérinaire d'Alfort.

La planche 172 contient les formes *Penicilium* (types rudimentaires, Fig. 1, 2), *Sterigmatocystis* (Fig. 3, 4) et *Monostérigmate* (Fig. 5,) de la tuberculose aviaire. La forme *Sterigmatocystis* est nettement distincte de celle de la tuberculose humaine; la forme *Monostérigmate* est très distincte de celle de la tuberculose bovine et de celle de la tuberculose humaine.

De ces faits, il ressort donc :

1° Que les cultures de tuberculose actuellement entretenues dans les laboratoires (cultures sur pomme de terre glycérinée, cultures sur gélose ou jaune d'œuf, cultures en voile sur bouillon glycériné) sont des cultures d'une moisissure qu'on peut aisément transformer en d'autres formes végétatives ou gonidiennes (*Penicilium*, *Aspergillus*, *Sterigmatocystis*, *Monostérigmate*), soit directement par changement de milieux de culture, soit indirectement par passage dans l'organisme du cobaye.

2° Que les tuberculoses aspergillaires sont de même nature et de même origine que les autres tuberculoses et qu'elles n'en diffèrent que par la forme végétative de l'agent tuberculisant.

3° Que les tuberculoses humaines, bovines et aviaires, sont dues à des moisissures d'espèces différentes qu'on peut distinguer entre elles par la comparaison de leurs diverses formes gonidiennes.

2° Transformation de la matière caséeuse des tubercules en hyphomycètes.

Dans un fragment de poumon tuberculeux on prélève la matière caséeuse d'un gros tubercule caséifié, et on l'étale sur gélose sucrée; la culture étant conservée à la température du laboratoire, on constate d'abord que la matière caséeuse végète et se multiplie. Si l'on a fait un assez grand nombre de cultures (12 à 24), on constate l'apparition, sur quelques-unes, et au bout d'un temps variable (huit jours à deux mois), de moisissures d'aspect variable, blanches, grises, ocres, brunes, vert jaunâtre clair, ou vert foncé. Les moisissures blanches et grises, qui émettent des spores le long de leurs filaments ne présentent générale-

ment pas de type gonidien bien caractérisé. Les autres moisissures se rapportent aux types suivants :

1° *Type Monostérigmate* (Fig. 13, 14, pl. 173). Moisissure de couleur brune, dont les fructifications ont la forme d'appendices courts, généralement renflés à leur base ou au milieu, terminés par une boule et émettant des chapelets de grosses spores; les appendices naissent le long des filaments, perpendiculairement à leur direction.

2° *Type Cephalosporium acremonium* (Fig. 15, 16, pl. 173). Moisissure de couleur vert mousse; elle présente un haut intérêt, car l'inoculation des spores de la culture détermine de façon constante une tuberculose caractéristique.

3° *Type Aspergillus minimus* (Fig. 9, 10, pl. 173). Moisissure de couleur verte ou vert jaunâtre. Cette forme est identique à celle qui a déjà été obtenue par transformation directe des cultures de tuberculose humaine; elle est une forme rudimentaire du type *Sterigmatocystis*.

4° *Type Sterigmatocystis* (Fig. 11, 12, pl. 173). Moisissure de couleur vert jaunâtre clair.

5° *Type Acaulium* (Fig. 7, 8, pl. 173). Moisissure de couleur ocre clair ou chamois clair. Elle présente un grand intérêt, car elle constituait, de toute évidence, la moisissure tuberculisante dans un cas de tuberculose très distinct que j'ai étudié; dans ce cas, le tissu pulmonaire présentait à la coupe une teinte jaunâtre ou ocre particulière; la matière caséeuse présentait la même teinte ocre clair; il fut fait vingt-quatre tubes de culture de fragments de poumon; *sur tous*, le type *Acaulium* se développa à l'exclusion de toute autre moisissure; c'était donc bien ce type qui végétait dans le poumon, car, habituellement, ce sont les autres types de moisissure qui se développent, la forme *Acaulium* étant rare: celle qui est représentée figures 7 et 8, planche 173, se rapporte à un autre cas de tuberculose et a été obtenue par culture de matière caséeuse qui, d'autre part, avait donné naissance aux types *Monostérigmate, Aspergillus minimus, Sterigmatocystis* et *Penicilium*.

6° *Type Citromyces* (Fig. 2, 3, 4, 5, 6, pl. 173). Moisissure de couleur verte; c'est une forme rudimentaire du type *Penicilium*.

Ce type *Citromyces*, cultivé sur gélose d'Endo, la fait virer au rose, comme la forme *Citromyces* que l'on obtient par transformation directe des cultures de B. coli.

7° *Type Penicilium* (Fig. 1, pl. 173). Moisissure de couleur verte iden-

tique à celle que l'on obtient par transformation directe ou indirecte des cultures de tuberculose habituelles sur milieux glycérinés.

D'autres types gonidiens se développent encore sur la matière cultivée, notamment les types *Sporothricum*, *Mucor*, etc.

Le but de cette étude était de montrer que la matière caséeuse des tubercules contient des éléments capables de donner naissance à toutes les formes gonidiennes que l'on obtient par transformation des cultures pures de tuberculose en hyphomycètes. Dans certains cas, il apparaît que la matière caséeuse est constituée par une moisissure d'un type gonidien déterminé (cas cité de végétation de la forme *Acaulium*).

J'ai obtenu également la forme gonidienne *Aspergillus* ordinaire (forme *Aspergillus glaucus*, de Bary) par culture de fragments de poumon atteint de tuberculose de forme normale. Cette obtention confirme la nature des tuberculoses aspergillaires et l'origine de la moisissure qui végète dans les lésions.

3° On provoque une tuberculose caractéristique ou des lésions pulmonaires diffuses en inoculant au cobaye les formes gonidiennes provenant de la transformation des cultures de tuberculose ou de la matière caséeuse des tubercules.

Ces formes gonidiennes sont toutes très virulentes pour le cobaye et le tuent à faible dose, en six à vingt jours en général. Elles déterminent, soit une tuberculose typique, soit des lésions pulmonaires congestives souvent intenses sans formation apparente de tubercules. Le résultat varie avec la forme gonidienne inoculée.

Avec les formes gonidiennes *Monostérigmate*, *Cephalosporium acremonium*, *Aspergillus minimus*, l'inoculation d'une faible quantité de spores par la voie intrapéritonéale ou sous-cutanée détermine régulièrement des lésions pulmonaires congestives intenses, quelquefois avec d'assez larges zones caséifiées, et, aussi constamment, la formation de gros tubercules de 2 à 3 millimètres de diamètre dans le foie et la rate; la forme qui paraît la plus virulente est la forme *Aspergillus minimus*.

J'ai obtenu également des tuberculoses caractéristiques par inoculation des spores de la forme *Penicilium* provenant, soit de cultures ordinaires de tuberculose (par transformation), soit de la culture de la pulpe des tissus de cobayes tuberculisés. La culture de *Penicilium* qui m'a donné les résultats les plus caractéristiques a été obtenue de la façon

suivante : d'un poumon tuberculeux humain, on isole un *tubercule dur, non caséifié*, choisi dans une zone non encore caséifiée; on le broie dans un verre de montre et on l'inocule à un cobaye qui meurt au bout de vingt-trois jours et présente à l'autopsie une tuberculose généralisée avec une multitude de fins tubercules du poumon, du foie et de la rate, et quelques tubercules caséifiés de la grosseur d'un petit grain de millet. La culture sur gélose de la pulpe de ces organes a donné naissance à la forme *Penicilium* qui a servi aux inoculations ultérieures.

Voici, comme exemples, les résultats d'une expérience faite avec chacun de ces types de moisissures :

I. *Inoculation de la forme Penicilium.*

Injection à un cobaye sous la peau de la patte d'environ un demi-centimètre cube d'eau salée tenant en suspension une faible quantité de spores de *Penicilium*, obtenu par culture du tissu pulmonaire d'un cobaye rendu tuberculeux par inoculation de la pulpe d'un tubercule non caséifié du poumon de l'homme.

Mort au bout de dix-sept jours.

Autopsie : Lésions pulmonaires congestives du poumon.

Tuberculose du foie et de la rate (multitude de petits tubercules de 0,5 à 1 mill.) et du péritoine. Le péritoine tapissant le diaphragme et les parois abdominales présente de très nombreux tubercules.

Ganglions mésentériques volumineux et caséeux.

II. *Inoculation de la forme Cephalosporium acremonium.*

Cette forme gonidienne a été obtenue sur un petit fragment de poumon humain tuberculeux cultivé sur gélose.

Inoculation sous-cutanée d'une faible quantité de spores en suspension dans l'eau salée. Mort après cinq jours.

Autopsie : Lésions pulmonaires congestives intenses. Congestion hépatique intense avec nombreux et gros tubercules caséeux (une vingtaine visibles à la surface de l'organe).

Rate volumineuse, distendue par de gros tubercules caséeux, dont une dizaine visibles à la surface.

Les mêmes lésions se constatent chez d'autres animaux morts à plus longue échéance (trois semaines).

III. *Inoculation de la forme Aspergillus minimus.*

Forme obtenue par transformation directe de la substance caséeuse d'un tubercule du poumon de l'homme, cultivée sur gélose.

Injection intrapéritonéale à un cobaye, d'une petite quantité de spores en suspension dans l'eau salée.

Mort au bout de vingt jours.

Autopsie : Tuberculose massive des poumons dont les trois quarts sont caséifiés. Foie et rate présentant une quantité considérable de tubercules caséifiés de 2 à 3 millimètres de diamètre (rate grosse).

IV. *Inoculation de la forme monostérigmate.*

Forme obtenue par transformation directe de la matière caséeuse d'un tubercule du poumon de l'homme cultivée sur gélose.

Inoculation, dans le tissu cellulaire sous-cutané de la patte, d'une faible quantité de spores en suspension dans l'eau salée.

Mort au bout de vingt-deux jours.

Autopsie : Lésions congestives intenses du poumon.

Congestion intense du foie avec gros tubercules caséeux.

Rate volumineuse présentant de nombreux tubercules caséifiés de 1 à 3 millimètres.

Très nombreux petits tubercules caséifiés sur le péritoine viscéral et pariétal.

Ganglions mésentériques volumineux et caséifiés.

Ainsi, les cultures pures de tuberculose sur pomme de terre ou bouillon glycérinés et la matière caséeuse des tubercules peuvent être transformés en hyphomycètes et sous divers types gonidiens; ceux-ci, inoculés au cobaye peuvent lui conférer la tuberculose, comme les cultures originelles ou comme la matière caséeuse en nature.

D'autre part, la matière caséeuse des tubercules développés dans les organes du cobaye par ces inoculations *reproduit la tuberculose quand on l'inocule ;* j'ai reproduit ces tuberculoses dans cinq ou six réinoculations successives de matière caséeuse des tubercules.

Souvent, l'inoculation au cobaye de cultures de *Penicilium* issues de la transformation directe de la matière caséeuse, ou de cultures pures de

tuberculose, ne provoque que des lésions congestives intenses du poumon sans formation de tubercules dans le foie ou la rate ou seulement avec de rares tubercules.

Ce fait n'a rien d'étonnant, car il se répète de la même manière quand on inocule en nature la matière caséeuse des tubercules pulmonaires de l'homme. Elle ne détermine souvent que des lésions congestives. Par contre, en inoculant la substance des tubercules durs, non encore caséifiés, broyés et mis en suspension dans l'eau salée, on détermine une tuberculose généralisée avec formation de très nombreux tubercules.

Il m'a paru que, pour les cultures de *Penicilium*, la propriété de former des tubercules s'amoindrit, soit par accroissement de l'âge de la culture, soit par accroissement du nombre de générations. Les cultures de *Penicilium*, issues de produits ayant un grand pouvoir de tuberculisation, un tubercule dur par exemple, ont un pouvoir tuberculisant plus grand que celles qui sont issues de la matière caséeuse des tubercules dont le pouvoir tuberculisant est moindre. Pour d'autres formes gonidiennes, par exemple pour la forme *Cephalosporium*, j'ai constaté que le pouvoir tuberculisant était conservé au bout de trois ans.

Notons ici le fait que ce sont les formes gonidiennes *Monostérigmate* et *Cephalosporium acremonium* qui provoquent la tuberculisation la plus intense.

La tuberculisation peut donc être provoquée par la végétation, dans l'organisme, de spores d'hyphomycètes obtenus par transformation des cultures de tuberculose in vitro ou de la matière caséeuse des tubercules ; *elle se développe, bien que la matière inoculée ne contienne pas de bacilles de Koch.* Les relations qui existent entre ces hyphomycètes et le bacille de Koch seront étudiées plus loin. Actuellement, nous rechercherons *l'origine des agents tuberculisants*, guidés dans cette étude par la connaissance des formes de leurs divers types gonidiens; cette recherche fait connaître que les *formes gonidiennes des cultures de tuberculose ou de la matière caséeuse des tubercules sont celles de la moisissure organique spécifique de l'homme.*

4° Les formes gonidiennes issues de la transformation des cultures de tuberculose humaine ou bovine et de la matière caséeuse des tubercules sont identiques à celles qu'on obtient par transformation de la moisissure organique spécifique de l'homme.

Pour obtenir les formes gonidiennes de la moisissure organique spécifique de l'homme, j'ai cultivé la pulpe des organes (foie, rate, poumon, cerveau) de fœtus à terme morts, soit au moment de l'expulsion, soit dans les vingt-quatre heures qui suivent. J'ai répété ces cultures sur cinq sujets.

Dans les cinq cas, et quels que soient les organes, c'est toujours la même moisissure ou ses formes gonidiennes identiques qui furent obtenues.

Les planches 174 et 175 représentent différents aspects de la forme gonidienne *Penicilium*. Ces formes se retrouvent identiques dans les planches précédentes (Pl. 162, 164, 165, 166, 167) contenant les divers types de la forme *Penicilium* de la tuberculose humaine.

La planche 176 contient les formes *Citromyces* (Fig. 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7), *Aspergillus* (Fig. 8, 10) et *Sporothricum* (Fig. 9, 11, 12) de la moisissure organique de l'homme.

La forme *Citromyces* représentée ici est identique à celle que j'ai obtenue par transformation d'une culture de Bactérium coli issue de l'homme.

Quant à la forme *Sporothricum*, elle porte des fructifications énormes, et ce type gonidien pourrait être très justement rapproché du type *Peronospora* de la moisissure organique des végétaux. J'ai obtenu ce même type *Sporothricum* plusieurs fois, par culture sur gélose de la pulpe de tissus cancéreux de l'homme.

La même identité se constate entre les formes gonidiennes de la moisissure organique du bœuf et celles des cultures de tuberculose bovine.

Les planches 177 et 178 contiennent les formes diverses des types gonidiens *Penicilium* (Fig. 1 à 16, pl. 177 ; fig. 1 à 12, pl. 178), *Mucor* (Fig. 13 et 14, pl. 178) et *Rhizopus* (Fig. 16, 17, pl. 178) de la moisissure organique du bœuf. Les mêmes formes du type *Penicilium* obtenues par transformation de cultures de tuberculose bovine se retrouvent dans les planches 170 et 171. De plus, j'avais obtenu, par transformation des cultures de tuberculose bovine, une forme *Mucor* (Fig. 3 à 6, pl. 169),

d'un type très distinct de celui que donnent les cultures de tuberculose humaine (Fig. 1, 2, 3, pl. 163). Le fait que la forme *Mucor* obtenue par transformation de la moisissure organique du bœuf est identique à celle qu'on obtient par transformation des cultures de tuberculose bovine, confirme la nature et l'origine de celle-ci en même temps qu'il apporte l'explication des différences constatées par les bactériologistes entre les cultures de tuberculose humaine et celles de tuberculose bovine.

La forme *Rhizopus*, obtenue par transformation de la moisissure organique du bœuf, est une moisissure de couleur brun très foncé, presque noir. J'ai obtenu une forme *Rhizopus* de même couleur et de forme semblable par transformation de la moisissure organique du mouton. Je ne l'ai jamais observée parmi les formes de transformation de la moisissure organique de l'homme.

Ces faits nous amènent à comprendre pourquoi on observe chez l'homme une tuberculose spéciale à l'homme, chez le bœuf une tuberculose spéciale au bœuf, et chez la poule une tuberculose spéciale à la poule. On a pensé qu'il s'agit là de cultures de tuberculose adaptées à l'organisme d'une espèce animale par une longue série de transmissions successives aux individus.

En réalité, la tuberculose est, en règle générale, toujours la même chez un individu d'une même espèce, parce qu'elle est une forme de transformation de la moisissure organique caractérisant cette espèce.

5° Les formes végétatives de la moisissure organique de l'homme cultivées in vitro et issues de tissus sains, normaux, confèrent la tuberculose au cobaye.

Les éléments constituant les tissus normaux de l'organisme, la matière caséeuse des tubercules et le tissu cancéreux peuvent, par une culture appropriée, être transformés en éléments identiques ou en une même forme bacillaire.

Je devais naturellement chercher à transformer la moisissure organique de l'homme en cultures identiques à celles de tuberculose humaine et à reproduire la tuberculose chez les animaux par inoculation de ces cultures.

L'étude de cette question, qui est en cours, n'a pas encore donné toutes les indications qu'elle doit fournir. Mais elle m'a néanmoins déjà

donné des résultats d'une importance capitale. J'ai obtenu la transformation de la moisissure organique humaine en une culture, in vitro, d'éléments globuleux identiques ou semblables à des leucocytes poly et mononucléaires (ceux-ci étant une évolution des premiers).

Cette culture forme sur bouillon (peptoné glycosé habituel) un voile de développement très rapide (en vingt-quatre ou trente-six heures) et donne, chez les animaux auxquels on l'inocule, une tuberculose typique avec tubercules caséeux du foie et de la rate et lésions congestives massives du poumon; elle a été obtenue de la façon suivante :

Le tissu pulmonaire d'un fœtus mort à terme est réduit en pulpe qu'on étale sur gélose sucrée; les cultures sont conservées à 23-24°. Au bout de quatre à cinq jours, le tissu cultivé donne naissance à une substance crémeuse qui s'étale sur la gélose. Cette substance est reportée en bouillon et, mieux, dans une fiole d'Erlenmeyer dans laquelle on a fait solidifier de la gélose sucrée en une région de la paroi conique (2 à 3 cent. de largeur).

On y introduit du bouillon sur une hauteur d'un centimètre et on ensemence la substance crémeuse sur la gélose à un centimètre au-dessus de la surface du bouillon; quand la substance crémeuse atteint, en se développant, la surface du bouillon, elle se développe en voile.

J'ai obtenu un voile semblable avec le poumon de deux fœtus différents. Les éléments constituant ce voile sont représentés dans la planche 179 (Gr. 1100, fig. 1, 2, 3, pour le voile obtenu avec le poumon d'un fœtus; fig. 4, 5, 6, pour l'autre); ils sont identiques à des leucocytes mono et polynucléaires et aux éléments globocellulaires du tissu cancéreux. Le voile formé d'éléments de cette nature se développe très rapidement. Ensemencé en matras, il couvre toute la surface du bouillon en trente-six à quarante-huit heures.

J'ai cherché à me rendre compte du procédé de formation de ces éléments. La planche 180 représente leur forme au bout de dix heures (Fig. 1, 2, 3) et treize heures après l'ensemencement (Fig. 4, 5, 6). Les figures 1, 2 et 3 montrent que, de toute évidence, ces éléments se forment suivant le mode général de constitution des masses germinatives dans les cultures bactériennes. Les premières masses germinatives ensemencées émettent des filaments mycéliens qui se segmentent en éléments bactériens. Ceux-ci, à leur tour, reconstituent par leur agglomération de nouvelles masses germinatives qui formeront un nouveau cycle d'évolution. Il apparaît, dans les figures 3, 4, 5, que, outre ce mode de forma-

tion, les masses germinatives sont susceptibles d'en former d'autres par bourgeonnement.

L'élément bactérien qui, par sa fusion dans les masses germinatives, vient en constituer la partie nucléaire, est un bacille fortement colorable par les couleurs basiques (Fig. 3, pl. 180). Cet élément bacillaire présente un haut intérêt, *car on peut l'obtenir par deux autres procédés :* 1° *par culture en bouillon de la matière caséeuse des tubercules du poumon de l'homme ;* 2° *par culture en bouillon de la pulpe du tissu cancéreux.*

La figure 7 de la planche 179 représente cet élément bacillaire obtenu par culture, en bouillon, de la pulpe d'un cancer du sein. La préparation photographiée dans cette figure a été faite avec une culture de trois jours, conservée à la température ambiante. Dans la culture, se développent de grosses masses germinatives émettant de gros troncs mycéliens d'où partent de plus fines ramifications qui, par leur segmentation, donnent naissance aux éléments bacillaires. Il se forme également de petites masses germinatives rondes ou ovales analogues à celles qui se constituent dans les cultures originaires du fœtus. C'est l'étude de la formation et de l'évolution des éléments, dans cette culture de tissu cancéreux, qui a été l'origine des recherches contenues dans cet ouvrage.

La culture de la matière caséeuse des tubercules permet également d'obtenir à la fois ce même élément bacillaire et des éléments globocellulaires identiques à ceux qui forment les voiles de cultures originaires de tissus fœtaux.

La figure 8, planche 180, représente ces éléments globocellulaires formés dans une culture en bouillon de matière caséeuse des tubercules du poumon de l'homme. De la matière caséeuse retirée d'un tubercule non ouvert situé dans une région non caverneuse, fut ensemencée sur la gélose déposée sur la paroi latérale d'un matras contenant du bouillon et à un centimètre au-dessus du niveau de celui-ci. La culture étant placée à l'étuve à 30°, il se développa au bout de trois jours, à la surface du bouillon, un voile dont les éléments constituants primitifs sont représentés dans la figure 8, planche 180; ces éléments sont des masses germinatives analogues à celles qui se forment dans les voiles des cultures de tissus fœtaux (Fig. 3, 4, 5, pl. 180).

En outre, la culture contenait déjà de plus grosses masses germinatives émettant de gros rameaux mycéliens. Ultérieurement, ce voile subit une évolution plus avancée que les cultures de tissus fœtaux. Il donna naissance à de gros troncs mycéliens très ramifiés. Les éléments de ce

voile sont représentés dans la planche 181. Les gros rameaux mycéliens sont, les uns très riches en protoplasme basophile et fortement colorables (en noir dans les figures), les autres très peu colorables (gris pâle dans les figures); cette différence provient de ce fait que tous les rameaux émettent de fines branches (latéralement et surtout vers les extrémités) dans lesquelles s'écoule tout le protoplasme basophile des gros troncs, cela jusqu'à ce qu'ils en soient presque totalement privés; ces fins rameaux basophiles se segmentent en éléments bactériens basophiles qu'on remarque dans toutes les figures de la planche 181.

Il y a là application d'une loi générale : tout filament mycélien de moisissure, que celle-ci soit organisée ou non, est d'abord basophile; le protoplasme basophile de la masse germinative s'écoule par les filaments mycéliens vers les extrémités et va constituer le protoplasme basophile des éléments de segmentation (éléments bactériens) des filaments mycéliens terminaux.

Ces éléments bactériens affectent ici deux formes principales : 1° la forme du bacille basophile déjà constatée dans les cultures de tissus fœtaux et de tissus cancéreux (Fig. 4, pl. 181); 2° la forme de coccobacilles (visibles dans toutes les figures).

Il ne saurait être question d'assigner des dimensions fixes à ces bacilles et coccobacilles. Tout rameau mycélien *terminal* se segmente en bacilles ou coccobacilles quelle que soit sa taille. On peut donc trouver, dans une même forme, des éléments trois ou quatre fois plus gros que d'autres. Les gros troncs mycéliens eux-mêmes, une fois privés de leur protoplasme basophile, se segmentent à leur tour et libèrent d'énormes éléments qu'on peut qualifier également de bactériens (Fig. 1 à 6), certains d'entre eux ont 20 μ de long sur 4 à 7 μ de large. Dans les préparations, on distingue nettement la naissance des fins rameaux sur les gros troncs et on les observe en voie de segmentation, soit en bacilles, soit en coccobacilles.

***

Ces faits m'amenèrent naturellement à penser que la tuberculose peut être provoquée chez un animal par inoculation ou ingestion de la moisissure organique d'un autre animal.

Une série d'expériences dans lesquelles des cobayes reçurent par inoculation intracérébrale une émulsion de moelle épinière de chien normal, broyée dans de l'eau stérile, donna les résultats suivants : un animal, sur

huit inoculés, fut atteint de tuberculose généralisée avec péritonite tuberculeuse; cinq autres présentèrent soit des tubercules du poumon, soit des tubercules du foie et de la rate.

Répétant la même expérience sur huit cobayes avec une émulsion de moelle de lapin normal, un animal fut atteint de tuberculose généralisée avec péritonite tuberculeuse et deux autres présentèrent des tubercules du foie.

Dans une troisième série d'expériences, des cobayes reçurent par inoculation intrapéritonéale ou sous-cutanée une émulsion de substance grise des hémisphères cérébraux du bœuf. Dans deux cas sur six, il se forma deux ou trois gros tubercules (2 à 3 millimètres de diamètre) sur le foie et la rate.

Dans ces trois séries d'expériences il n'est fait mention que des animaux chez lesquels la formation de tubercules fut constatée; mais, pour les autres, la matière cérébrale se montra aussi virulente et détermina constamment la mort rapide avec des lésions congestives du poumon et des lésions du foie et de la rate (congestion ou cyrrhose, hypertrophie).

Dans une quatrième série d'expériences, la matière cérébrale du bœuf fut donnée à des cobayes par ingestion stomacale, mélangée aux aliments. Un morceau de cervelle de bœuf, substance grise et blanche des hémisphères, est broyé dans de l'eau salée pour former une émulsion homogène. On mouille avec cette émulsion le son donné aux animaux. Tous les cobayes ainsi alimentés sont morts après douze jours à un mois, les uns avec des lésions congestives massives et intenses du poumon seulement, deux autres avec des lésions caractéristiques. L'un d'eux, mort seize jours après l'ingestion, présentait, outre des lésions congestives massives du poumon, des ganglions mésentériques hypertrophiés, gros comme une noix (paquet de 25 millimètres de diamètre) et caséeux. L'autre, mort dix-huit jours après l'ingestion présentait, outre des ganglions mésentériques caséeux (grosseur d'une petite noisette), des lésions congestives massives du poumon avec un îlot caséeux gros comme un pois, et une tuberculose caractéristique du foie et de la rate, entièrement envahis par un nombre considérable de tubercules caséeux de 1,2 ou 3 millimètres de diamètre.

La matière caséeuse de ces tubercules, inoculée successivement à trois autres cobayes, détermina chez eux une tuberculose identique.

Ces faits montrent donc qu'on peut communiquer la tuberculose non seulement par inoculation des cultures de tuberculose qui sont une forme de

transformation de la moisissure organique animale, mais aussi par inoculation ou ingestion directe de la moisissure organique normale constituant les tissus ou organes, le cerveau par exemple.

***

En résumé, la moisissure organique de l'homme ou d'un animal peut perdre le type organique et évoluer sous des formes végétatives différentes. Elle peut évoluer sous la forme d'éléments globocellulaires ou leucocytaires, masses germinatives qui, suivant le développement qu'elles prennent, donnent naissance, soit à du tissu cancéreux, soit à des éléments tuberculeux. Il sera démontré plus loin qu'avec le tissu de la rate du fœtus on peut obtenir des cultures d'éléments cancéreux typiques se reproduisant sans changer de forme par ensemencements successifs.

Il vient d'être démontré d'autre part que la culture, soit de pulpe de tissu cancéreux, soit de matière caséeuse des tubercules, permet d'obtenir des formations identiques, cellulaires ou bacillaires.

La démonstration de la nature, de la forme des éléments tuberculisants primitifs et de la nature de la tuberculose elle-même est complétée par ce fait qu'on détermine une tuberculose typique chez le cobaye par inoculation sous-cutanée ou intrapéritonéale des éléments leucocytaires du voile des cultures de pulpe de tissu pulmonaire du fœtus humain.

Voici deux expériences à titre d'exemple.

Expérience 1. Un cobaye reçoit en inoculation sous-cutanée (patte postérieure) une petite quantité des éléments du voile sur bouillon provenant d'une culture de pulpe de tissu pulmonaire d'un fœtus humain. Il meurt seize jours après l'inoculation. Il présente à l'autopsie une quantité considérable de tubercules, de un millimètre de diamètre environ, dans le foie et dans la rate et des lésions pulmonaires congestives massives.

Expérience 2. Un cobaye reçoit en inoculation intrapéritonéale une petite quantité des éléments du voile sur bouillon provenant d'une culture de pulpe de la rate d'un fœtus. Il est montré ailleurs (Pl. 200) que ces éléments présentent la forme d'éléments typiques du tissu cancéreux. L'animal meurt quinze jours après l'inoculation. A l'autopsie, il présente de nombreux tubercules caséeux de 1 à 2 millimètres dans le foie et la rate, et des lésions congestives massives du poumon.

Ainsi, les éléments inoculés présentant, soit le type des leucocytes, soit le type d'éléments cancéreux (sarcomes) et provenant, par culture, de tissus fœtaux, poumon ou rate, déterminent une tuberculose typique chez le cobaye. La matière caséeuse des tubercules des animaux inoculés reproduit la même tuberculose typique dans quatre ou cinq séries successives d'animaux auxquels on l'inocule.

Ce fait éclaire le développement de la tuberculose et du tubercule. Il est établi, par les recherches histologiques (Kiener, Borrel, etc.), que la cellule tuberculeuse dérive toujours d'une cellule lymphatique et que les cellules géantes sont formées par la fusion de grands leucocytes mononucléaires.

Chez le lapin, après une ingestion intraveineuse d'une émulsion de bacilles tuberculeux, on constate, d'après Borrel, que, dès le deuxième jour, il s'est formé en certains points des amas de bacilles et de leucocytes polynucléaires *auxquels viennent se joindre de grands leucocytes mononucléaires présentant des expansions nombreuses; le troisième jour, certains de ces grands leucocytes se fusionnent pour former des cellules géantes.*

Ces grands leucocytes mononucléaires, présentant de nombreuses expansions, sont des masses germinatives commençant à émettre leur mycélium; ils sont, non pas des leucocytes appartenant à l'animal inoculé, le lapin, mais des masses germinatives formées par l'élément tuberculisant lui-même, c'est-à-dire des leucocytes hétérogènes; ils sont donc l'élément tuberculisant même, c'est-à-dire une nouvelle forme prise, dans son évolution, par le bacille inoculé. La cellule géante est une grosse masse germinative formée par la fusion de masses germinatives plus petites. Ce sont là les phénomènes normaux de l'évolution de toute culture bactérienne in vitro : les éléments bactériens s'y fusionnent pour constituer des masses germinatives qui sont de véritables leucocytes.

Le tubercule est donc une formation résultant de l'évolution d'un amas bactérien; cet amas forme des leucocytes habituels de toute culture bactérienne et des cellules géantes résultant de la fusion de plusieurs leucocytes : ces leucocytes et cellules géantes sont les masses germinatives qui émettront la végétation mycélienne qu'on trouve dans le tubercule, végétation portant les fructifications habituelles des moisissures (spores de diverses dimensions) et donnant naissance à des éléments bactériens par segmentation.

6° Le virus tuberculisant est constitué, non pas seulement par le bacille de Koch, mais par tous les éléments de la matière caséeuse ou tuberculeuse constituant le tubercule ; il peut être constitué par ces éléments sans contenir de bacilles tuberculeux.

Il n'y a donc pas lieu de distinguer, dans un tubercule, le bacille de Koch, qui serait l'élément tuberculisant, des autres éléments qui constituent la matière caséeuse, c'est-à-dire leucocytes, cellules géantes, filaments mycéliens et granulations (spores). En réalité, ces diverses parties sont toutes des éléments constituants mais de forme et de rôle distincts, du virus tuberculisant.

Cette conclusion n'est pas hypothétique. Il est facile de vérifier l'existence de ces divers éléments dans la matière caséeuse d'un tubercule. On y rencontre des cellules géantes ou autres masses germinatives plus petites, le mycélium qu'elles émettent, des fructifications (spores de diverses tailles) et des éléments bactériens. Les planches 182 et 183 représentent les photographies de ces divers éléments. On peut réussir à observer toute la trame mycélienne du tubercule par le procédé suivant : avec une très fine spatule, on enlève d'une seule masse toute la matière caséeuse d'un tubercule en voie de caséification mais non totalement ramolli; on la porte dans un verre de montre contenant de l'eau distillée et on l'y agite avec précaution; les spores et granulations se répandent dans le liquide et, au bout de quelque temps, il ne reste que la trame mycélienne que l'on étale sur une lame soit par dissociation avec des aiguilles, soit par écrasement; on sèche, on fixe par la chaleur et on colore. Les figures 1 et 2 de la planche 182 représentent une partie de la trame mycélienne d'un tubercule ainsi préparée et colorée au dahlia; on y remarque en outre des masses germinatives (Fig. 1). En étudiant la figure 1 à la loupe, on y observera facilement des fructifications arrondies plus ou moins grosses portées à l'extrémité d'appendices latéraux ou de courtes branches émanant du mycélium. La forme gonidienne qui végète dans les tubercules, au moins dans les formes les plus communes de tuberculose, est donc une forme *Monostérigmate*. Dans la planche 183, sont contenues les photographies des éléments habituels de la matière caséeuse des tubercules (Fig. 1 et 2) et des éléments du tubercule dur non encore caséifié (Fig. 3, 4, 5). Pour observer les premiers il suffit, après avoir agité avec précaution un peu de matière caséeuse avec de l'eau,

d'étaler, de sécher à chaud et de colorer au dahlia; pour les seconds on extrait la matière contenue dans un tubercule dur et on l'écrase entre deux lames de verre; on sèche et on colore au dahlia. La figure 1 montre des masses germinatives de diverses grandeurs dont une de grande taille pourvue d'un énorme noyau rond unique et émettant plusieurs filaments mycéliens très nets (Gr: 1100 D). La figure 2 (Gr: 1100 D) montre également des masses germinatives de tailles diverses de la matière caséeuse et, très distinctement, les nombreux filaments mycéliens qu'elles émettent.

Les figures 3, 4, 5 (Gr: 610 D) montrent les masses germinatives de diverses tailles constituant un tubercule dur, non encore caséifié. On y remarque le même noyau central énorme.

Les rameaux mycéliens émanant des masses germinatives émettent latéralement de fins rameaux portant de fines spores (zymospores) de 0, 3 à 0, μ 6. Mais ce sont surtout de très petites masses germinatives de 1 à 3 μ ou même de grosses spores qui émettent de fins filaments ramifiés couverts de zymospores. Ces masses et leurs branches mycéliennes s'enchevêtrent entre elles pour former de véritables buissons épais. La figure 9 représente un de ces amas au grossissement de 1100 diamètres; les zymospores se voient très nettement, portées latéralement et presque sessiles, sur les filaments sinueux qui émergent de la masse.

Ces amas et leurs zymospores devenues libres constituent une forte partie du volume de la matière caséeuse.

Ce sont ces zymospores qui constituent l'élément fermentatif de l'agent tuberculisant ou, plus exactement, de la matière tuberculeuse; ce sont elles qui sont l'élément actif (ou le plus actif) de la tuberculine; on constate facilement leur existence dans toute tuberculine; elles y sont animées d'un vif mouvement brownien.

Dans les tubercules durs de l'homme et dans la rate du cobaye tuberculeux, j'ai pu constater que les bacilles de Kock sont formés par la segmentation, soit de fins filaments mycéliens émis par les masses germinatives, soit des plus fines ramifications des gros rameaux qui émanent de celles-ci.

Ainsi, en résumé, les éléments qui constituent le tubercule sont :

1° La masse germinative qui peut affecter toute grandeur, depuis 1 à 40 ou 50 μ et plus, et dont le rôle est d'émettre des filaments mycéliens qui donneront naissance à des zymospores, à des spores, puis à des élé-

ments bactériens (Bacilles de Koch ou d'autres formes) quand ils se segmenteront.

2° Les filaments mycéliens émis par les masses germinatives.

3° Les fructifications, grosses spores de 1 à 3 μ formées sur les filaments mycéliens des grosses masses germinatives, ou fines spores de 0 μ 3 à 0 μ 6 portées, soit sur les plus fines ramifications des gros rameaux mycéliens, soit sur les fines branches mycéliennes émises par les plus petites masses germinatives (de 1 à 2 μ) ou même par les grosses spores quand elles germent directement.

4° Les éléments bactériens : ces éléments sont, soit le bacille de Koch, soit des éléments bacillaires basophiles, soit des coccobacilles, ces derniers analogues aux divers éléments bactériens que représente la planche 180.

Ces divers éléments sont donc des parties constituantes d'un même organisme et ont entre eux les mêmes rapports que les graines, les fruits, les feuilles, les branches, le tronc et les racines d'un même arbre.

Le bacille de Koch n'est donc pas l'élément caractéristique de la tuberculose. Il n'est que l'une des parties de la moisissure tuberculisante et sa présence est inconstante. Cette moisissure peut végéter en donnant naissance à ses autres éléments habituels, sans former de bacilles de Koch, ou en formant des bacilles d'autres formes que celui-ci : des coccobacilles, ou des bacilles basophiles.

7° Les éléments constituants des cultures de tuberculose ou cultures de bacilles de Koch sur pomme de terre ou sur gélose, ou en voile sur bouillon glycériné, sont les mêmes que ceux de la matière caséeuse des tubercules.

La preuve de ces faits peut être donnée sans qu'il puisse rester le moindre doute. En effet :

A. Les éléments de la moisissure tuberculisante, autres que le bacille de Koch, tels que, masses germinatives, spores de toutes tailles, cellules géantes, mycélium, petites masses germinatives de 1 *à* 3 μ *formant les zymospores, qui existent dans la matière caséeuse des tubercules, existent également dans les cultures habituelles de tuberculose des laboratoires* (Cultures sur pomme de terre, gélose, ou en voile sur bouillon).

Les figures 6, 7, 8, planche 183, représentent des photographies des

éléments d'une culture de tuberculose humaine sur pomme de terre (culture désignée Ay, origine : Docteur Kuss) conservée à 38°. Ces éléments sont difficiles à observer, car ils sont très fragiles et, de plus, agglomérés en paquets, accolés, dans la culture. Je n'ai pu les observer isolés qu'en écrasant entre deux lames de verre une parcelle de culture grosse comme un grain de millet. Beaucoup d'éléments sont simplement dissociés des autres et échappent à l'écrasement. Dans la figure 6, on voit un groupe de trois grosses masses germinatives ovales dont l'une a conservé l'un des rameaux mycéliens qu'elle émet; la figure 7 contient un groupe de deux ou trois masses germinatives émettant des filaments mycéliens. Dans la figure 8, on trouve une masse germinative fragmentée par l'écrasement et dont il reste seulement une partie avec son gros noyau sphérique basophile. De plus, on distingue dans la figure 7 de fins rameaux sinueux portant des zymospores et émanant des masses germinatives. Dans les préparations, existe une multitude de spores ou petites masses de 0, 8 à 2 ou 3 μ émettant un ou plusieurs fins filaments portant des zymospores.

B. Toute culture habituelle de tuberculose sur pomme de terre, gélose ou bouillon, conservée et habituée à la température de 38° *peut être transformée en une culture d'un autre type végétatif en la cultivant sur un autre milieu à la température ambiante ou à* 22°-24.

J'ai opéré cette transformation sur la culture du Docteur Kuss désignée Ay. J'ai obtenu une première transformation, tout au début des recherches relatées dans cet ouvrage, en reportant cette culture sur carotte et la conservant à la température de 18° environ; j'obtins un développement mycélien abondant avec segmentation en coccobacilles. A ce moment, je crus à une contamination, car aucun fait connu ne me permettait de croire à une telle transformation; celle-ci me fut expliquée plus tard par d'autres faits et je pus obtenir facilement, dès ce moment, une autre transformation caractéristique de la même culture; il suffit pour cela d'ensemencer en matras, à la surface de bouillon peptoné, glycosé et glycériné ou non, une parcelle de culture sur pomme de terre et de conserver la culture à la température ambiante ou à 22-24°. Il se développe, avec une grande lenteur, un voile très mince à la surface du bouillon. Les figures 3 et 4, planche 182, sont des photographies de ce voile, en voie de développement, quinze jours après l'ensemencement. Dans la figure 3, on remarque des masses germinatives émettant des

filaments mycéliens; certains de ceux-ci portent des appendices latéraux (filament à droite et en haut de la figure) qu'on retrouve identiques dans les cultures du type *Monostérigmate* en voie de développement ; d'autres portent des stérigmates nettement constitués terminés par une spore ronde; plusieurs sont en partie visibles dans la partie centrale de la figure. Celle-ci contient en outre des *bacilles basophiles et des coccobacilles allongés ou courts*, parmi lesquels certains portent un ou deux globules polaires. Certains de ces coccobacilles sont à peine colorés.

Dans la figure 4 on remarque, outre les éléments précédents, de *nombreux petits amas granuleux* qui sont des leucocytes ou masses germinatives au début de leur formation.

Ainsi on peut facilement amener une culture typique de bacille de Koch à former des éléments identiques à ceux qu'on trouve dans la matière caséeuse des tubercules et, d'autre part, des éléments (coccobacilles) analogues à ceux qui caractérisent la tuberculose zoogléique.

A la suite de ces faits, rappelons que Ferran, puis Auclair, ont réussi à transformer des cultures du bacille de Koch en cultures d'un bacille présentant la forme et les réactions colorantes du *Bacterium Coli*. Ferran dit avoir obtenu, inversement, par des inoculations en série, le retour de cette forme bacillaire à la forme bacille de Koch. Il ne peut faire aucun doute que ces faits sont exacts, car :

1° La moisissure organique humaine cultivée donne naissance à un *Bacterium Coli*.

2° Le *Bacterium Coli* d'origine humaine (culture du Docteur Legroux, Institut Pasteur) transformé donne naissance à une moisissure du type *Citromyces*.

3° La matière caséeuse des tubercules du poumon de l'homme, transformée par culture en hyphomycètes, donne naissance à une forme *Citromyces* identique à celle quiprovient du *Bacterium Coli* d'origine humaine, et qui, comme lui, fait virer au rose la gélose d'Endo.

4° La moisissure organique humaine transformée par culture donne naissance à une forme *Citromyces* identique à celle qui provient de la transformation de la matière caséeuse, soit de la transformation du *Bacterium Coli* humain.

***

La constatation de ces faits nous conduit à formuler à nouveau des

conclusions déjà anciennes, méconnues, mais exactes; ce sont celles déjà énoncées par Vignal et Malassez[1] et dont voici la substance :

1° Des lésions tuberculeuses sans bacilles peuvent produire par inoculation des tuberculoses bacillaires, ce qui indique que le parasite phymatogène existe déjà chez elle, mais non sous la forme bacillaire.

2° Ces mêmes lésions peuvent produire des tuberculoses non bacillaires mais zoogléiques.

3° Par inoculation des *Zooglea*, les bacilles peuvent apparaître après plusieurs générations; il semble donc que les bacilles et les *Zooglea* sont des formes « différentes du même parasite ».

Ces faits correspondent très exactement à ceux dont la démonstration vient d'être donnée : l'élément tuberculisant existe non seulement sous la forme bacillaire et zoogléique, mais sous d'autres formes multiples.

Il existe sous des formes bacillaires variables qui doivent correspondre aux microbes d'Eklund, d'Aufrecht, de Baumgarten; il existe également sous la forme de spores rondes correspondant au micrococcus isolé par Toussaint et avec lequel il a obtenu des lésions tuberculeuses par inoculation.

Il ne peut donc rester aucun doute, maintenant, que l'établissement du diagnostic de la tuberculose par la constatation exclusive de la présence du bacille de Koch, dans les tissus tuberculisés ou dans les crachats, constitue une erreur. Les autres éléments de la moisissure tuberculisante existent toujours dans la matière tuberculisante à côté du bacille de Koch; tandis que celui-ci peut manquer, les autres éléments, masses germinatives, mycélium, spores et zymospores, *ne manquent jamais.*

8° Origine de la tuberculose.

L'élément tuberculisant étant la moisissure organique déviée dans sa forme :

A. L'homme porte en lui l'élément nécessaire au développement spontané de la tuberculose.

B. L'organisme humain est un milieu éminemment favorable à la végétation de la moisissure tuberculisante quand elle y pénètre par contamination.

1 Vignal et Malassez, *Soc. de Biol.*, 5 nov. 1883.

Il ne peut rester aucun doute que le développement de la tuberculose est spontané chez l'homme pour une forte proportion de tuberculeux.

Il a été démontré que l'organisme animal ou végétal est constitué par une moisissure et que celle-ci, dans des conditions défavorables, peut dévier dans sa forme et subir des transformations diverses, soit en cultures bactériennes, soit en éléments d'autres formes, soit en tissu cancéreux.

D'autres faits nous ont appris :

1° Que le tubercule est constitué par les éléments d'une moisissure.

2° Que cette moisissure est spécifiquement la même que la moisissure organique humaine et qu'elle en dérive.

3° Qu'une culture in vitro de bacille de Koch humain est une forme végétative de la moisissure organique humaine.

Ces faits nouveaux étant connus et rapprochés des observations cliniques, on arrive à conclure, comme un certain nombre de cliniciens l'on déjà fait, que l'état de prétuberculose est bien la période de misère physiologique de l'organisme au cours de laquelle les tissus, non encore tuberculeux, subissent un amoindrissement de leur capacité de résistance au développement de la tuberculose. Nous pouvons ajouter, maintenant, avec l'aide des notions nouvelles, que *c'est la période pendant laquelle la moisissure organique, en état de misère physiologique, subit la transformation, qui lui fait perdre le type organique et la change en moisissure tuberculisante.* Dans ce cas, la tuberculose est donc bien spontanée et il n'est nul besoin d'une contamination venant de l'extérieur pour la provoquer; de même une infection d'une autre nature peut se développer spontanément, sans contamination, en un point quelconque de l'organisme à la suite d'un traumatisme, de l'action du froid, etc. : l'élément bactérien est créé de toutes pièces dans la lésion par la moisissure organique.

L'expérimentation et l'observation ont démontré, de toute évidence, que la tuberculose humaine se contracte par contagion et qu'elle peut passer d'un sujet malade à un sujet sain qui vit à son contact.

De cette contagion évidente, Villemin a tiré une déduction exacte en concluant que la tuberculose est causée par un agent inoculable; il a tiré une conclusion inexacte en concluant qu'elle doit être comprise dans la classe des maladies virulentes, à côté de la syphilis et de la morve ; ses conclusions impliquaient obligatoirement la notion fausse que la tuberculose est toujours d'origine contagieuse et ne peut pas se développer sans contagion.

Il apparaît maintenant que le raisonnement opposé à Villemin par Pidoux était juste quand il écrivait[1] :

« Des expériences sur les animaux vous donnent tel ou tel résultat, et, au lieu de les contrôler par l'expérience clinique et par toutes les données de la physiologie humaine, vous échafaudez sur elles une doctrine générale de la tuberculose humaine et de toutes les maladies. Pour cela, vous renversez toutes les notions acquises. Il faut que nous acceptions, du jour au lendemain, que la phtisie tombe des nues et que, dans sa pathogénie, le sujet, *la constitution*, les conditions hygiéniques, l'hérédité, les diathèses, ne sont rien, et que tout est sur la lame d'une lancette chargée d'un virus tuberculeux impossible, provenant sans doute d'un tuberculeux qui le tenait d'un autre, ainsi de suite jusqu'au premier homme, qui ne le tenait pourtant de personne et devait l'avoir formé de toutes pièces ».

Ultérieurement, la découverte du bacille tuberculeux par Robert Koch consolida l'erreur de Villemin. Dès lors, et jusqu'à ce jour, on a considéré la tuberculose comme due obligatoirement à une contamination par le bacille de Koch.

Ces notions erronées ont eu une influence prépondérante sur les résultats de la lutte contre la tuberculose; elles ont fait diriger la lutte en vue surtout d'éviter la contagion; elles ont masqué l'indication qui pouvait diriger la lutte contre le développement spontané de la tuberculose, c'est-à-dire, la lutte contre la misère physiologique de l'organisme humain dont les causes sont : le surmenage, l'insuffisance d'alimentation, l'alcoolisme, les maladies de contamination par les germes hétérogènes.

L'état de misère physiologique peut être créé par une maladie chronique qui entraîne l'amaigrissement et provoque des troubles digestifs entravant l'alimentation; de telles maladies sont chroniques parce que le germe infectant continue à végéter dans l'organisme d'une façon permanente, sous la forme d'une moisissure (mycoses permanentes). La végétation de la moisissure infectante, dans un organe, y crée des conditions défavorables à la moisissure organique. Ces faits expliquent pourquoi la tuberculose peut apparaître comme suite éloignée de certaines maladies, même de maladies aiguës qui comportent une phase chronique passant inaperçue.

La conception actuelle de la lutte contre la tuberculose se trouve bien

1. *Bull. Acad. de Méd.*, 1867-1868.

condensée dans ces quelques phrases du livre de Calmette : *L'infection bacillaire et la tuberculose :*

« Des maîtres éminents ont ingénieusement condensé en formules lapidaires, destinées au public plus qu'aux médecins, quelques notions qu'ils ont considérées comme particulièrement utiles à répandre, par exemple :

« L'alcoolisme fait le lit de la tuberculose (Landouzy). La tuberculose se prend sur le zinc (Hayem). La tuberculose est un mal de misère et d'ignorance (Landouzy), etc.

« Je pense qu'il vaut mieux ne pas répéter trop souvent ces aphorismes aux foules, car ils tendent à détourner l'attention du but essentiel que nous devons et voulons poursuivre, qui est *de tarir ou de rendre inoffensives les sources d'infection* ».

Il apparaît, dans les statistiques publiées jusqu'à ce jour, que la prophylaxie antituberculeuse a abaissé la mortalité par tuberculose à une certaine proportion qui, maintenant, ne paraît plus décroître sensiblement. Il est à prévoir *que dans cette proportion doivent être comprises, pour le plus grand nombre, les tuberculoses spontanées*, c'est-à-dire dont le développement n'est pas justiciable de la prophylaxie antituberculeuse, mais seulement *de la lutte contre le terrain tuberculisable.*

Il apparaît que, seule, la lutte contre le terrain tuberculisable, c'est-à-dire contre les tuberculoses spontanées, pourra faire diminuer très sensiblement la proportion des tuberculeux. Le succès de cette lutte dépend surtout de la suppression des deux causes principales de misère physiologique : le surmenage et l'insuffisance d'alimentation.

La proportion des individus qui seraient porteurs de lésions tuberculeuses minimes, ou simplement infectés par le bacille de Koch qui vivrait chez eux à l'état latent, n'est certainement pas aussi élevée qu'on le croit; elle a été considérablement exagérée par une réaction à laquelle on a attribué une signification qu'elle n'a pas et qui est hypothétique : la cuti-réaction de Pirket ou tuberculino-réaction considérée comme un moyen de dépister sûrement, chez un individu sain en apparence, une infection tuberculeuse latente et insoupçonnée.

9° Valeur et signification de la réaction de Von Pirket.

De nombreuses statistiques, publiées jusqu'ici, nous renseignent sur la proportion de réactions positives à la tuberculine chez des sujets présumés sains. Il apparaît que, dans la comparaison des résultats de ces

statistiques, divers éléments, notamment la manière de pratiquer la cuti-réaction, la dose de substance, la qualité de la tuberculine, doivent influencer sérieusement les résultats obtenus; il est certain que, parmi ceux-ci, les meilleurs sont ceux qui comportent la proportion la plus élevée de réactions positives. Divers auteurs ont obtenu une proportion de 90 pour cent de réactions positives chez des sujets non réputés tuberculeux.

La statistique de Letulle et Grivez[1], qui paraît être une des meilleures, indique, par exemple, 89 pour cent de réactions positives chez 740 sujets âgés de plus de 15 ans, soumis à l'épreuve et choisis au hasard dans tous les milieux sociaux de la ville de Lille parmi ceux qui ne fréquentaient ni les hôpitaux ni les dispensaires. Il est probable qu'en insistant sur la recherche de la réaction chez les sujets qui ont présenté une réaction négative, la proportion de 89 % aurait été accrue.

Malgré cela, le nombre de neuf individus réagissant sur dix sujets, en apparence sains, nous indique que, au-dessus de 15 ans, presque tous les sujets réagissent à la tuberculose. Ce fait signifie-t-il que les sujets qui réagissent sont sûrement porteurs de bacilles ou de lésions tuberculeuses ? Cette conclusion n'est pas fondée et n'est pas établie par les faits, notamment par un contrôle matériel.

Le fait que, sur cent tuberculeux avérés, tous réagissent positivement, ne permet pas de conclure à l'existence de lésions tuberculeuses sur des sujets sains en apparence et réagissant positivement. Une telle conclusion est purement hypothétique, si elle n'est pas vérifiée par l'existence matérielle des lésions.

En fait, la réaction de Pirket se montre positive chez des sujets qui, à l'autopsie, ne révèlent aucune trace de lésion bacillaire; la conclusion qu'ils portent quand même des bacilles est purement hypothétique.

Constitution de la tuberculïne.

Il convient, pour apprécier exactement la signification de la réaction de Pirket, de connaître la nature des éléments qui donnent à la tuberculine son activité. Ces éléments sont des zymospores de la culture de tuberculose. Elles existent en quantité innombrable dans le bouillon de culture; la préparation de la tuberculine élimine de ce bouillon les

1. Letulle, Thèse de Paris, 1912.

plus gros éléments de la culture, mais ne le prive pas des zymospores qui traversent les filtres. La présence des zymospores dans la tuberculine est facile à constater au microscope; il suffit d'y ajouter un peu de solution de dahlia qui colore les zymospores et permet de les voir facilement, entre lame et lamelle, agitées de leur vif mouvement brownien; elles ont de 0 μ 3 à 0 μ 6 en moyenne.

La tuberculine est donc simplement la toxine de la culture de tuberculose; sa constitution ne diffère pas de celle des toxines diphtérique ou tétanique et ce sont les mêmes éléments, les zymospores, qui lui confèrent son pouvoir toxique; elle ne diffère de ces dernières toxines que par le traitement qu'elle a subi et la température de 100° à laquelle elle a été soumise. Pour de nombreuses espèces, la température de 100° ne tue pas les zymospores et ne leur enlève pas le pouvoir de reconstitution de la culture initiale intégrale. Cette question a déjà été traitée à l'étude générale des toxines. J'ai reconstitué la moisissure tétanique à l'aide de ses seules zymospores chauffées à 120°. On sait que cette température tue difficilement les *spores* du tétanos; ce ne sont pas les spores, mais les zymospores qui conservent leur vitalité.

J'ai vu se reconstituer intégralement, à l'aide des seules zymospores, après un chauffage de trente minutes à 130°, une culture filtrée issue du premier cancer du sein que j'ai étudié; la reconstitution est très lente et ne s'opère qu'en deux ou trois mois; les éléments de cette culture étaient des éléments issus de la moisissure organique de l'homme comme les éléments de la tuberculine d'origine humaine.

Il paraît certain que les zymospores de la tuberculine ont conservé leur vitalité. On sait que les toxines tétanique et diphtérique injectées au cobaye y reproduisent rapidement les éléments normaux des cultures diphtérique et tétanique et qu'on peut, à l'aide de ceux-ci, reconstituer même les moisissures diphtérique et tétanique.

La tuberculine ou toxine tuberculeuse doit donc, comme les précédentes, végéter rapidement quand on l'inocule sous la peau des animaux ou de l'homme sain et y former les éléments habituels des cultures dans l'organisme animal, notamment des masses germinatives (leucocytes); l'examen microscopique a, en effet, révélé la présence, dans la région soumise à l'effet de la tuberculine, de nombreux leucocytes polynucléaires, puis mononucléaires. On a considéré ces leucocytes comme étant ceux de l'organisme affluant dans la région sous l'influence de la tuberculine.

L'exemple fourni par les résultats des injections de toxines diphtérique et tétanique nous indique qu'il doit en être de même ici et que les leucocytes apparus dans la région tuberculinisée ont été formés de toutes pièces par les zymospores de la tuberculine. Le contrôle de ce fait est à l'étude.

Les éléments figurés de la tuberculine doivent donc entrer en végétation aussi bien chez un sujet sain que chez un sujet tuberculeux et y produire l'effet caractéristique. La réaction elle-même n'est donc pas caractéristique et ne permet pas de conclure qu'un sujet réagissant est sûrement porteur d'une lésion bacillaire.

Le seul fait qui paraît caractéristique, pour les tuberculeux avérés, est leur sensibilité beaucoup plus vive à l'action de la tuberculine.

En résumé, la réaction de Pirket perd sa signification spécifique par le fait que les éléments actifs de la tuberculine sont les zymospores des cultures de tuberculose, éléments doués des deux pouvoirs fermentatifs et végétatifs et susceptibles de se développer et de se multiplier, c'est-à-dire de faire réagir tout organisme sain, comme le ferait tout autre germe virulent inoculé.

Ce qui a pu faire croire à la vraisemblance des résultats de la réaction de Von Pirket, c'est la croyance à une origine unique de la tuberculose par contamination et l'ignorance de la naissance spontanée des éléments tuberculisants dans l'organisme humain et de leur lien spécifique avec la moisissure organique, jointes à une exagération certaine de la fréquence des contaminations par les germes tuberculisants.

Si neuf sur dix des individus, sains en apparence, étaient porteurs de lésions tuberculeuses latentes, si les risques d'infection étaient si grands que personne pour ainsi dire n'y échappe, comment l'espèce humaine pourrait-elle résister à un tel fléau ?

Il ne sera possible de juger exactement et sans exagération de l'importance des risques de contamination que lorsqu'on aura pu apprécier approximativement la proportion des tuberculoses spontanées.

Il est frappant de constater, par l'examen des statistiques, que dans les campagnes et même dans les villes la prophylaxie des maladies infectieuses à germe hétérogène a diminué *de façon considérable* la proportion des cas de ces maladies, tandis que la prophylaxie antituberculeuse n'a donné que des résultats insignifiants.

La connaissance de la contagiosité de la tuberculose et les principes de la prophylaxie antituberculeuse sont cependant assez connus en géné-

ral, surtout dans les villes, pour qu'un résultat appréciable ait pu être obtenu. Si la prophylaxie n'a pas donné les résultats escomptés, c'est surtout parce qu'on attendait d'elle des résultats qu'elle ne peut pas donner : la diminution de la proportion des tuberculoses spontanées, sur lesquelles elle est inopérante. Contre ces dernières, la suppression des conditions défavorables à la moisissure organique et les soins nécessaires à son évolution normale peuvent seules être efficaces : suppression du surmenage, de l'alcoolisme, alimentation convenable et suffisante, sont là les soins préconisés judicieusement et justement par les cliniciens du siècle dernier en vue de la modification du *terrain tuberculisable.*

Valeur des moyens de diagnostic de la tuberculose.

En dehors des procédés cliniques et de l'examen radioscopique, les moyens utilisés pour reconnaître la tuberculose sont : 1° La tuberculino-réaction effectuée avec ses différentes modalités (cuti-réaction, intradermo-réaction, ophtalmo-réaction). 2° La recherche du bacille de Koch dans les produits réputés tuberculeux. 3° L'inoculation au cobaye des produits présumés tuberculeux.

La signification de la réaction de Von Pirket vient d'être étudiée; une réaction positive ne signifie nullement qu'un individu est porteur d'une lésion tuberculeuse si minime soit-elle; elle signifie seulement que les éléments capables d'évolution que contient la tuberculine ont évolué chez le sujet sain éprouvé.

La recherche du bacille de Koch dans les produits tuberculeux n'a de signification que quand elle est positive. Les éléments tuberculisants existent toujours dans les produits tuberculeux, même en l'absence du bacille de Koch, sous la forme de masses germinatives, mycélium, spores (microcoques) et zymospores. C'est donc la présence de ces derniers, *constante dans les produits tuberculeux*, qu'il faudrait rechercher. Mais cette recherche paraît impossible parce que tout produit organique provenant d'un organe ou d'un tissu contient des éléments de même forme et rien, dans l'aspect des éléments tuberculisants, n'indique leur nature.

Le résultat positif de l'inoculation au cobaye crée, évidemment, une présomption de tuberculose, mais non une certitude, *l'inoculation des éléments de la moisissure organique normale étant susceptible, comme cela a été démontré plus haut, de développer une tuberculose chez le cobaye.* La transformation des éléments normaux de la moisissure organique en

éléments tuberculisants, qui s'opère spontanément chez l'homme dans certaines conditions, peut s'opérer aussi bien dans l'organisme du cobaye quand ils y sont inoculés.

Le procédé de contrôle par inoculation aux animaux est donc susceptible de donner un résultat erronné.

Indications fournies par les connaissances nouvelles relativement au traitement de la tuberculose ou à l'immunisation contre cette maladie.

Ces indications concernent :

1° Le traitement préventif de la tuberculose.
2° Le traitement par la tuberculinisation.
3° Le traitement par pneumothorax.
4° Le traitement chimiothérapique.
5° Le traitement sérothérapique.
6° Les essais d'immunisation contre la tuberculose.

1° Traitement préventif de la tuberculose.

La connaissance nouvelle la plus importante qui ait à intervenir dans le traitement de la tuberculose est la *création spontanée* dans l'organisme des éléments du virus tuberculisant par transformation des éléments de la moisissure organique en état de souffrance. Cette connaissance confirme que l'orientation du traitement *préventif* vers la modification *du terrain tuberculisable* est bien la voie qui peut empêcher le développement de la tuberculose; elle nous indique que *le terrain tuberculisable*, c'est-à-dire l'organisme en état de souffrance ou déchéance, n'est nullement déjà tuberculisé ou infecté par les éléments tuberculisants comme on le prétend; il est seulement sur la voie qui conduira à la transformation appelée tuberculisation; la désignation, par le mot prétuberculose, de l'état de déchéance qui précède l'évolution de la tuberculose, est donc fort exacte

Le traitement *préventif* de ces tuberculoses spontanées doit donc assurer une nourriture convenable, saine et abondante, le repos et la suppression du surmenage, la suppression de l'alcoolisme, l'amélioration des conditions hygiéniques des individus et des habitations. Il doit, en outre,

viser à combattre les effets défavorables des affections chroniques, souvent insoupçonnées, qui mettent l'organisme en état de souffrance permanente, par exemple les effets éloignés des germes pathogènes hétérogènes qui, après guérison apparente complète de la maladie aiguë, continuent à habiter l'organisme sous la forme mycélienne (Exemple : fièvre typhoïde, diphtérie, fièvres éruptives, etc.). C'est là le traitement préventif préconisé par les cliniciens actuels comme susceptible d'empêcher le développement de la tuberculose.

2° Traitement par la tuberculinisation.

Une autre notion qu'il y a lieu de faire intervenir dans le traitement de la tuberculose est celle qui fixe la nature de l'agent actif de la tuberculine; celle-ci est la toxine des cultures de tuberculose in vitro; son principe actif est la zymospore, agent de la fièvre tuberculeuse et agent chimique (ferment) assurant le développement de la moisissure tuberculisante.

Je ne possède aucun fait nouveau qui me permette de formuler une appréciation justifiée sur la valeur du traitement de la tuberculose par la tuberculinisation. Cependant, l'aggravation des lésions accompagnée de fièvre étant due à une poussée végétative de la moisissure tuberculisante avec pullulation des zymospores, il paraît fort douteux que l'introduction dans l'organisme de nouvelles zymospores en quantité infime, par rapport à celle qui y existe déjà, soit de nature à faire rétrograder une lésion. On sait, d'ailleurs, qu'introduite dans l'organisme en certaines proportions, encore minimes par rapport à celles que renferment l'organisme tuberculisé, la tuberculine provoque l'évolution et l'aggravation immédiate des lésions, *c'est-à-dire accélère la végétation de la moisissure tuberculisante.*

Connaissant l'élément actif de la tuberculine et ses rapports avec la moisissure tuberculisante, comment admettre qu'une petite quantité d'éléments actifs puisse exercer un effet favorable alors qu'une quantité plus grande a un effet nuisible ?

3° Traitement des lésions tuberculeuses du poumon par pneumothorax.

Au cours des très nombreuses inoculations de germes pathogènes que j'ai faites au cobaye en vue de la transformation des cultures bactériennes en hyphomycètes, j'ai observé de *façon rigoureusement constante* que

le lieu d'élection, pour la végétation des cultures bactériennes et des moisissures, est le poumon, c'est-à-dire l'organe dans lequel les bactéries ou moisissures trouvent les conditions les plus favorables d'oxygénation.

Ce fait indique que l'oxygénation est favorable au développement de la moisissure tuberculisante et que sa diminution est de nature à entraver ce développement.

Le pneumothorax qui, par la rétraction du poumon, a le double effet de diminuer à la fois l'oxygénation et le coefficient d'irrigation sanguine, doit vraisemblablement son action favorable à ces deux facteurs; la rétrogradation des lésions doit être due à l'effet défavorable exercé sur la végétation de la moisissure tuberculisante par la diminution de l'oxygénation.

Il est à présumer également que l'activité musculaire et les mouvements qui ont pour effet d'accélérer la circulation pulmonaire et d'accroître la ventilation, c'est-à-dire l'oxygénation, doivent être défavorables au tuberculeux parce qu'ils activent la végétation de la moisissure tuberculisante. Il semble que la condition la plus favorable au tuberculeux doit être une ventilation pulmonaire aussi faible que possible.

Il est probable que la cure de repos, le corps couché, agit en réalisant ces conditions et non pas seulement en réduisant la dépense organique au minimum.

4° Traitement chimiothérapique.

Le fait que l'organisme est constitué par une moisissure organisée, et que la moisissure tuberculisante est une forme de transformation de la précédente, *entraîne l'impossibilité de faire porter l'action d'un produit chimique sur la seconde sans qu'elle se manifeste sur la première.*

En supposant égale la résistance des deux moisissures, on voit qu'il est impossible de tuer la moisissure tuberculisante ou de troubler sa végétation sans exercer la même action sur la moisissure organique normale. Dans cette dernière, il faut distinguer la résistance de l'organisation et la résistance de la moisissure ancestrale à la destruction; toute action défavorable, chimique ou physique, qui s'exerce sur la moisissure organique, atteint son organisation avant de tuer la moisissure ancestrale. La gelure profonde d'un pied détruit l'organisation des tissus, mais ne tue pas la moisissure organique qui continue à végéter et constitue la masse nécrosée ou pourrie.

L'action destructive d'un produit chimique ne peut donc s'exercer dans l'organisme qu'en atteignant d'abord les propriétés organiques de la moisissure normale, fait qui tendra à favoriser sa transformation en éléments tuberculeux au niveau des lésions. Un tel traitement va donc à l'encontre du but recherché; on doit conclure que tous les produits chimiques capables de détruire la moisissure tuberculisante ou de gêner sa végétation sont d'un emploi impossible parce que, employés à la dose nécessaire, ils détruiraient l'organisation des éléments anatomiques avant d'atteindre la moisissure tuberculisante. Ils ne peuvent donc exercer qu'une action nuisible.

C'est bien là d'ailleurs les résultats qu'a donnés l'emploi de certains produits chimiques, la créosote, par exemple.

Mais il peut en être tout autrement des produits chimiques qui ont au contraire pour effet de favoriser la végétation des moisissures; il est possible que de tels produits puissent, par leur action favorable sur la moisissure organique normale, contribuer à arrêter sa transformation en éléments tuberculeux, c'est-à-dire à arrêter l'évolution de la tuberculose.

5° Traitement sérothérapique de la tuberculose.

La question de la sérothérapie antituberculeuse a été longuement traitée précédemment; il n'y a donc pas lieu de la développer à nouveau ici. Je me borne à rappeler que la sérothérapie antituberculeuse se révèle impossible :

1° Parce qu'un sérum curateur agit seulement sur l'évolution de la phase bactérienne ou aiguë d'une maladie qu'il raccourcit, mais non sur celle de la phase mycélienne, et que la tuberculose est une maladie chronique à évolution mycélienne.

2° Parce que l'élément tuberculisant humain est une forme végétative de la moisissure organique humaine et qu'il paraît difficile de créer des anticorps protégeant l'homme contre sa propre moisissure organique et ses diverses formes végétatives.

Ainsi s'explique l'échec total de toutes les tentatives de sérothérapie faites jusqu'ici.

6° Essais d'immunisation contre la tuberculose.

Cette question a déjà aussi été étudiée précédemment. J'en rappellerai donc simplement les points principaux.

L'Immunisation contre une maladie, la variole par exemple, consiste

à conférer à l'organisme une mycose de longue durée; la présence de la maladie à sa phase chronique mycélienne assure la protection contre la période aiguë d'une invasion nouvelle en réalisant l'agglutination et le passage rapide des éléments infectants nouveaux à l'état mycélien. Il ne saurait donc être question de protéger contre la phase mycélienne d'une maladie, puisque c'est l'existence même de cette phase qui constitue l'immunisation. On ne peut donc pas immuniser contre la tuberculose qui est une maladie dangereuse par sa phase mycélienne et puisque celle-ci, au lieu d'immuniser, détruit l'organisme.

En dehors de ces faits, le lien de spécificité qui existe entre les éléments tuberculeux et la moisissure organique humaine paraît rendre impossible l'immunisation contre des formes végétatives issues de celle-ci.

On a cru voir dans le phénomène de Koch une preuve de la possibilité d'immuniser contre la tuberculose. Il a été expliqué ailleurs que ce phénomène n'a pas cette signification.

Il apparaît donc que l'immunisation contre la tuberculose est impossible, quelle que soit la voie par laquelle elle serait tentée.

CANCER

Le tissu cancéreux est constitué par une forme végétative anormale de la moisissure organique spécifique de l'animal; celle-ci, déviée dans sa forme organique et dans ses propriétés, n'obéit plus aux lois du développement de la moisissure organique; sa croissance devient indépendante.

Le cancer est donc constitué par une déviation de la forme végétative normale de la moisissure organique spécifique; sa cause initiale est celle qui provoque cette déviation.

La filiation des recherches qui m'ont conduit à la connaissance de la nature du cancer a été exposée au début de cet ouvrage. Il a été indiqué qu'en étudiant une tumeur cancéreuse du sein j'isolai, sous la forme microbienne, l'agent constituant le cancer; l'étude de l'évolution de cette culture microbienne me conduisit à la connaissance de l'origine et de la nature des éléments bactériens, de leur évolution en hyphomycètes, puis de la nature et de la formation des globules blancs.

Après avoir constaté la formation de globules blancs in vitro dans les cultures microbiennes, une autre série d'observations me montra que, dans les hyphomycètes cultivés en milieux liquides, certains éléments mycéliens peuvent prendre des formes identiques à celles des éléments anatomiques des tissus cancéreux.

J'entrepris avec ces connaissances l'étude d'une série de tumeurs cancéreuses variées qui furent mises à ma disposition par le Docteur Laval et par le Professeur Desmaret.

L'étude de cette série de tumeurs me permit d'établir que le cancer est *toujours* causé par la végétation d'une moisissure dans l'organisme animal. Les preuves de cette nature du cancer étaient fournies :

1° Par l'isolement et la culture de l'agent cancérisant de dix-huit tumeurs cancéreuses.

2° Par l'identification des éléments anatomiques de ces tumeurs avec les divers éléments des moisissures.

Ces résultats obtenus, j'avais conclu que le cancer est toujours déterminé par la végétation d'une moisissure *hétérogène* dans l'organisme.

Cette conclusion fut tirée parce que j'ignorais, à ce moment, la nature des tissus de l'organisme animal. Je recherchai donc l'origine des moisissures hétérogènes qui végètent dans l'organisme animal.

La connaissance de la transformation des cultures bactériennes en hyphomycètes, la constatation de l'existence de la végétation des moisissures dans l'organisme sous la forme mycélienne dans les maladies infectieuses, me conduisirent à penser que le passage de ces maladies à l'état chronique coïncide avec le passage de l'agent infectieux à l'état mycélien stable et avec l'établissement d'une mycose chronique.

Recherchant dans les organes la présence des moisissures déterminant ces mycoses, je constatai que, *toujours*, aussi bien chez les animaux sains que chez les animaux malades, on trouve dans tous les organes des éléments de moisissures identiques à ceux que j'avais décelés dans les cancers. Ce fait me conduisit à conclure que tous les individus sains sont porteurs de *mycoses permanentes* et constantes dont ils ne souffrent pas ou très peu, généralement. On verra, dans l'étude de la tubérisation chez certaines plantes, que les botanistes ont tiré des conclusions identiques pour les végétaux.

Le fait que des êtres vivants puissent être ainsi infectés constamment et dans tous leurs organes par une masse considérable de moisissures parasites sans en souffrir en apparence, me parut invraisemblable et m'incita à étudier plus longuement la question. L'exposé de cette étude des moisissures dans les organes a été fait antérieurement. On a vu qu'elle me fit voir qu'il n'existe pas d'éléments, dans l'organisme animal (ni dans les organismes végétaux), qui ne soit un élément de moisissure, et que les organismes vivants sont constitués en totalité par une moisissure organisée.

Ces connaissances, une fois acquises, modifiaient la signification des faits que j'avais établis antérieurement sur le cancer. Je fus ainsi amené à reprendre l'étude de cette question dans une direction nouvelle. Les formes gonidiennes diverses de la moisissure organique de l'homme ayant été isolées, je les comparai aux formes gonidiennes que j'avais obtenues par la culture des tumeurs cancéreuses; je fus ainsi amené à constater que ces dernières formes étaient identiques, dans presque tous les cas, à celles de la moisissure organique spécifique de l'homme.

Ce fait confirmait de façon décisive que le cancer est constitué par la végétation d'une moisissure et complétait cette conclusion en précisant que celle-ci est la moisissure spécifique constituant l'organisme. L'examen et l'identification des éléments anatomiques des cancers, faite plus loin, démontrèrent que c'est une forme végétative anormale de la moisissure organique qui se développe pour constituer les tumeurs cancéreuses.

Je devais ultérieurement obtenir une autre preuve, aussi décisive, de la nature du cancer : je réussis, en effet, à transformer les éléments normaux des tissus du fœtus humain en cultures stables des éléments caractéristiques du cancer (sarcome).

En résumé, la démonstration de la nature du tissu cancéreux fut établie :

1° Par la transformation de la moisissure constituant le tissu cancéreux en une ou plusieurs de ses formes gonidiennes d'hyphomycète aérien et par leur confrontation avec les formes gonidiennes obtenues par culture des tissus normaux de l'homme, c'est-à-dire avec les formes gonidiennes de la moisissure organique spécifique normale.

2° Par l'étude de la nature et des formes des éléments qui constituent le tissu cancéreux.

3° Par l'identification de ces éléments anatomiques avec des formations semblables que développent les moisissures végétant in vitro en milieux liquides ou sur milieux solides très humides.

4° Par l'étude des formes que prennent les éléments de la moisissure organique spécifique normale dans le foie, la rate et d'autres organes, et de leur confrontation avec les formes des éléments anatomiques du tissu cancéreux.

5° Par la transformation expérimentale des éléments normaux des tissus du fœtus en éléments typiques du tissu cancéreux.

Les formes que prennent les éléments de la moisissure organique dans les organes ont été décrites longuement dans des chapitres antérieurs. Je les suppose donc connues ainsi que les formes spéciales, également décrites, que prennent les hyphomycètes (mycélium et fructifications) en culture liquide ou semi-liquide.

Nous n'avons donc à nous occuper, dans ce chapitre, que des formes des éléments anatomiques constituant le tissu cancéreux, de leur confrontation avec les formes des éléments de la moisissure organique constituant les organes ou tissus normaux, et de leur transformation en hyphomycète.

CULTURE DES TISSUS CANCÉREUX. TRANSFORMATION DE LA MOISISSURE QUI LES CONSTITUE EN HYPHOMYCÈTE AÉRIEN

J'ai dû faire des essais de culture très nombreux et variés pour arriver à obtenir les formes d'hyphomycètes des tissus cancéreux; ils ont été effectués sur une série de dix-huit cancers : treize cancers du sein,

quatre cancers de l'utérus, dont un compliqué d'un kyste dermoïde, un cancer de la région laryngée.

La tumeur et les ganglions voisins, aussitôt isolés par le chirurgien, sont placés et conservés dans un vase aseptique.

Pour obtenir les formes aériennes de la moisissure cancérisante on procède de la façon suivante :

La tumeur et le plus gros des ganglions sont fendus par le milieu. On racle la coupe avec un bistouri et on étale le produit du raclage sur des tubes de gélose (une douzaine au moins). On ensemence également six matras de bouillon.

La culture peut se faire également en coupant de fines tranches d'un centimètre carré environ sur un millimètre d'épaisseur que l'on étale sur une douzaine de tubes de gélose et sur tubes de carottes.

Toutes les cultures sont conservées à *la température ambiante*, sauf trois matras de bouillon que l'on conserve à l'étuve, deux à 30°, l'autre à 38°.

Les cultures se comportent en général de la façon suivante :

1° La moisissure apparaît rapidement (en quatre à quinze jours) sur les tubes de gélose ou de carotte.

2° Une culture bactérienne, formant souvent un voile mycélien qui émet des hyphes sporifères, se développe en quatre à quinze jours dans les matras.

Si aucune moisissure ne se développe sur les tubes de gélose ou de carotte, on ensemence une des cultures bactériennes en bouillon sur des tubes de gélose. La matière semi-liquide qui se développe sur ceux-ci est ensuite reportée sur des milieux solides variés : viande, jaune d'œuf, caséine... etc., et même sur d'autres tubes de gélose où elle finit généralement par se transformer en moisissure aérienne.

La pulpe de tumeur cultivée sur gélose donne toujours naissance, en dehors des moisissures aériennes, à une culture bactérienne semi-liquide qui pourra se transformer en moisissure si on la transporte sur d'autres milieux de culture.

La moisissure se développe toujours sur l'un ou l'autre des milieux, mais quelquefois au bout de plusieurs mois seulement.

L'essentiel, pour le succès de toutes ces opérations, est de conserver les cultures à la température du laboratoire aux environs de 18 à 23°.

Par ces procédés, j'ai réussi à obtenir la moisissure constituant les dix-huit cancers que j'ai étudiés, sans une seule exception. Quand j'ai effec-

tué ces recherches, je ne connaissais pas encore le procédé d'obtention rapide des formes gonidiennes des moisissures par injection aux animaux et culture de leurs organes.

Ce procédé, relativement aux tumeurs cancéreuses, consiste à déposer un peu du produit de raclage de la tumeur dans deux centimètres cubes d'eau, de manière à avoir un liquide louche et à l'injecter à un cobaye. L'animal en meurt toujours. Aussitôt après la mort (quinze jours ou trois semaines après l'injection, en général), on ensemence sur tubes de gélose la pulpe des ganglions de la rate, du foie et du poumon. Trois à cinq jours après, on obtient, presque toujours, un foisonnement de moisissures sur le poumon et la même moisissure sur le foie et la rate.

Les erreurs auxquelles le procédé expose et les moyens de les éviter sont exposés ailleurs.

On obtient généralement plusieurs formes gonidiennes de la moisissure cancérisante; on peut s'assurer qu'elles se rapportent toutes à celle-ci en les injectant au cobaye pour obtenir leur transformation en d'autres formes. Ce procédé est décrit au chapitre : *Multiplicité des formes gonidiennes des moisissures.*

On peut obtenir du même cancer deux espèces différentes; le fait s'est produit dans les cultures du cancer du sein n° 2. Dans ce cas, il ne pouvait pas exister le moindre doute, car la moisissure obtenue concurremment avec la moisissure spécifique du cancer (un *Penicilium)* était la forme *Monostérigmate* grise de la syphilis, moisissure typique qu'il est impossible de confondre avec une autre en raison de la forme des fructifications, de la multitude de spirilles qu'elle porte, et de l'aspect macroscopique de la culture; mais l'expérimentateur doit être prévenu que, dans ce cas, d'autres formes de la moisissure syphilitique, plus difficiles à distinguer, notamment la forme *Penicilium*, auraient pu se développer dans les cultures.

L'expérimentateur doit savoir, également, que des moisissures végétant dans l'organisme (mycoses permanentes ou chroniques des maladies infectieuses, vaccine, variole, scarlatine, diphtérie..., etc.) peuvent exister dans les tissus cancéreux et se développer dans les cultures.

Description des éléments anatomiques constituant le tissu cancéreux. Leur identification avec les éléments des moisissures végétant in vitro.

Description générale des éléments anatomiques du tissu cancéreux.

J'exposerai les résultats de cette étude en passant d'abord en revue, d'une façon générale, les formes des éléments anatomiques des cancers; je décrirai ensuite les formes observées pour chaque tumeur en particulier dans un certain nombre de cancers du sein et de l'utérus.

Pour cette étude on procède de la façon suivante :

On fait une coupe nette de la tumeur, puis on racle doucement la surface de la coupe avec la lame d'un bistouri; on obtient ainsi un liquide épais dont on mélange une petite portion à une goutte d'eau préalablement placée sur une lame; on étale cette goutte sur toute la surface de celle-ci, on fixe par la chaleur sur une platine chauffante, puis on colore à chaud, pendant cinq minutes, sur cette platine par le dahlia.

Pour un deuxième examen on racle la surface de la coupe pour enlever les parties les plus molles du tissu et quand le tissu fibreux apparaît sur la coupe on le racle lui-même pour en faire l'examen comme ci-dessus.

Dans l'étude de dix-huit tumeurs cancéreuses, faite à l'aide de préparation de ce genre, j'ai observé que le tissu cancéreux est constitué et caractérisé par la présence du mycélium, des sclérotes et des fructifications de diverses formes de moisissures.

Mycélium. On constate sa présence sous différentes formes dans les préparations :

1° Il affecte souvent la forme de gros cylindres continus ou de filaments plus fins, sans segmentation (Fig. 1, 2, 3, pl. 184), renflés par places et contenant dans leur intérieur, au niveau de ces renflements, de grosses masses sporifères, ovalaires ou sphériques. Les préparations montrent un grand nombre de ces masses sporifères, ovalaires, plus ou moins sphériques, irrégulières et libérées du mycélium, soit naturellement, soit par le raclage de la tumeur. On peut observer également, soit

des chlamydospores latérales (1, 2, 4, 4, fig. 1, pl. 184; 8, fig. 1, pl. 188), soit des chlamydospores terminales (17, 18, fig. 1, pl. 185) identiques à celles que présentent les moisissures cultivées in vitro sur milieux liquides.

2° D'autres fois il se présente sous la forme de gros rameaux flexueux très contournés, constitués par des articles distincts placés bout à bout. Certains de ces articles sont longs (longueur égale à quatre ou dix fois l'épaisseur) et ont l'aspect de fuseaux ou de saucisses droites, arquées ou même courbées en S ou en U (7, 8, fig. 1, pl. 184; 9, fig. 1, pl. 185). D'autres articles courts sont irrégulièrement ovales ou sphériques. Tous ces articles sont liés entre eux d'une façon peu consistante. Le raclage de la tumeur les détache les uns des autres et on les retrouve séparés dans les préparations. On observe cependant quelquefois quatre ou cinq éléments placés bout à bout.

Ces articles mycéliens sont les éléments caractéristiques du sarcome fusocellulaire. J'ai pu transformer les éléments anatomiques du fœtus en cultures qui se perpétuent comme des cultures bactériennes et *qui contiennent ces éléments mycéliens caractéristiques du sarcome.* Ces éléments sont représentés dans la planche 200.

3° On trouve dans les tumeurs des fragments, quelquefois très longs, de gros rameaux mycéliens ayant conservé une forme identique à celle des gros filaments des cultures de moisissures in vitro. Les segments sont longs et leurs articulations ont conservé leur forme noueuse habituelle (6, fig. 1, pl. 188).

4° On observe souvent, par-ci par-là, dans les préparations de cancer, des filaments mycéliens présentant une série de dilatations successives et identiques à ceux qu'on trouve, par exemple, dans les cultures in vitro de *Penicilium* sur milieux liquides (11, 14, fig. 1, pl. 184; 11, 15, fig. 1, pl. 185; 1, 3, pl. 195).

5° On voit quelquefois également, dans les préparations, des filaments mycéliens fins, cloisonnés, qui existent identiques dans la culture aérienne in vitro de l'hyphomycète cancérisant. On trouve souvent ces filaments en voie de segmentation et, *en cherchant bien, on retrouve les formes bacillaires isolées correspondant aux segments.*

Certains de ces filaments sont pauvres en protoplasme basophile et se colorent difficilement par le dahlia; d'autres se colorent en bleu foncé, c'est-à-dire sont très riches en protoplasme basophile; certains de ceux-ci sont en voie de segmentation; celle-ci libère des bacilles qui se colo-

rent fortement en bleu par le dahlia et qu'on trouve épars dans les préparations. C'est l'étude d'une segmentation bacillaire de ce genre, existant parallèlement à une segmentation en forme de coccobacille acidophile, qui m'a conduit à la connaissance et à l'isolement du premier hyphomycète cancérisant.

Sclérotes. On constate dans tous les cancers la présence de sclérotes, souvent énormes, donnant naissance à de gros troncs mycéliens flexueux et très ramifiés (1, fig. 1, pl. 188; 8, 9, fig. 1, pl. 194).

Fructifications. Les tumeurs cancéreuses contiennent une grosse masse de fructifications de formes diverses.

Quelquefois, mais rarement, certaines fructifications conservent une forme voisine des stérigmates des *Penicilium* et qui permet de les identifier.

D'autres fructifications sont faciles à identifier, car ce sont des hyphes sporifères (16, fig. 1, pl. 185; 7, pl. 195; 5, fig. 1, pl. 196) identiques à celles qu'on trouve dans les cultures bactériennes in vitro ou à celles des dermatophytes.

Mais, en général, les fructifications des moisissures sont tellement déformées dans le cancer que, pour les reconnaître, j'ai dû faire de longues recherches sur leur développement en divers milieux. De multiples observations réunies m'ont enfin permis de suivre pas à pas toutes les formes fructifères jusqu'à leur développement parfait.

Les fructifications de la moisissure constituant une tumeur cancéreuse présentent principalement les formes suivantes :

A. La forme d'organes fusiformes très allongés, en pointe à leurs deux extrémités, placés à l'extrémité d'un long pédoncule grêle. Ils sont homologues des fuseaux décrits par Sabouraut dans les cultures de dermatophytes en goutte pendante (10, 12, fig. 1, pl. 185; 2, fig. 1 pl. 188).

B. La forme des organes pectinés ou en crosse, décrits par Sabouraut dans les cultures de dermatophytes (9', fig. 1, pl. 188).

C. La forme d'organes globuleux, sphériques ou arrondis et irréguliers, ovalaires, en poire, en haricot, etc. (3, 16, 17, fig. 1; 1, fig. 2, pl. 184; 17, 18, pl. 185).

Les fructifications des formes A et B sont des extrémités d'hyphes sporifères de *Penicilium* qui ne parviennent pas à leur complet développement. Elles sont l'équivalent d'une extrémité fructifère de *Penicilium* dont les ramifications, ainsi que les stérigmates qui les terminent, resteraient soudés.

On remarque, en outre, dans les préparations de tissu cancéreux :

1° Des masses granuleuses ayant une grosseur égale ou supérieure à celle d'un globule blanc, riches en protoplasme basophile et en voie de germination, c'est-à-dire émettant des filaments mycéliens ramifiés (2, fig. 2, pl. 190).

2° Des masses d'agglomérations ovales se colorant en bleu très foncé par le dahlia, et semblant s'ouvrir à une extrémité pour rejeter au dehors une masse de spores et surtout de zymospores (4, fig. 2, pl. 190).

Identification des formes fructifères existant dans les tissus cancéreux avec les fructifications des hyphomycètes.

Dans les cultures de nombreuses espèces de *Penicilium* sur milieux liquides ou dans leurs cultures sur milieux solides, développées sous la forme semi-liquide, il se forme souvent, à l'extrémité des hyphes ou des rameaux sporifères, une masse globuleuse en forme de sphère ou de poire, dans laquelle se développent les ramifications sporifères et les stérigmates (Fig. 1 à 5, pl. 21) ; quelquefois, cette masse globuleuse est très allongée, même segmentée, et prend la forme des fructifications décrites pour l'*Epidermophyton inguinale* ou pour l'*Achorion gypseum* (Fig. 1, 2 et 3).

Après coloration par le dahlia, on peut souvent apercevoir, à travers la masse sphérique semi-transparente, les ramifications et les stérigmates en voie de formation (Fig. 1 à 5, pl. 21). Une fois ceux-ci formés, la paroi du sac se détache et tombe sous la forme d'une vésicule ou d'une coiffe à parois minces.

Dans certaines espèces cultivées in vitro, la tendance à la ramification de l'extrémité fructifère s'accuse par l'ébauche, sur le renflement terminal, de plusieurs pointes ou saillies très apparentes. Les saillies qu'on remarque sur la courbure externe des organes pectinés des dermatophites ont cette signification.

On a vu, ailleurs, qu'une même moisissure se développe sous des formes différentes décrites jusqu'ici comme des espèces distinctes, mais qui, en réalité, ne sont que des types fructifères différents.

Les *Penicilium* peuvent se développer sous une forme simple comprenant une tige sporifère terminée par un groupe de stérigmates unique (Type *Citromyces)*. Souvent, ce groupe de stérigmates n'arrive pas à complet développement. Une boule sphérique ou ovalaire termine le gonidiophore (Fig. 7, pl. 21).

Le *Penicilium diphtérique* se développe souvent sous cette forme dans la fausse membrane; celle-ci étant colorée au dahlia, on y observe souvent des masses globuleuses pédiculées ou non, colorées en bleu pâle et *dans l'intérieur desquelles on aperçoit les stérigmates du Citromyces complètement formés.*

D'autres formes fructifères telles que, hyphes sporifères, spores terminales ou latérales, chlamydospores, s'identifient comme fructifications de moisissures, soit seulement par leur forme caractéristique, soit par leur rapport direct avec des filaments mycéliens en voie de segmentation.

Observation des éléments anatomiques du tissu cancéreux dans chaque tumeur en particulier.

La description des éléments anatomiques n'est faite, ici, que pour certaines tumeurs prises comme type et principalement pour deux cancers utérins; elle est faite pour quatre cancers du sein en vue de montrer les particularités que présentent certaines tumeurs. Pour d'autres, je me suis borné à la description et à la représentation de la moisissure spécifique du cancer.

Cancer de l'utérus.

Cancer n° 1. Utérus cancéreux volumineux, dur, fibreux, fortement ulcéré. Les parties qui ont servi à l'examen microscopique et aux cultures sont les plus éloignées de la région ulcérée. Bien entendu, toutes les précautions ont été prises (ceci dit une fois pour toutes et s'appliquant aux tumeurs suivantes) pour que les tissus prélevés soient préservés de toute souillure.

L'une des formes gonidiennes de la moisissure cancérisante a été obtenue sur la tumeur elle-même qui a moisi spontanément à la glacière et, d'autre part, sur un fragment de tumeur aseptique conservé en flacon. C'est une moisissure du type *Sterigmatocystis.*

Les planches 184, 185, 186 et la figure 1 de la planche 187 représentent les éléments constitutifs de la tumeur observés dans le liquide de raclage.

Les figures 1, planche 184, et 1, planche 185, sont des photographies de dessins avec un grossissement approximatif de 650.

Au moment où j'ai fait mes premières observations, je n'étais pas en-

core en mesure de photographier mes préparations. Les figures 2, 3, planche 184; 2, 3, planche 185; 2, 3, planche 186, sont des photographies au grossissement de 650 diam. d'éléments cancéreux de mes préparations; les figures 1, planche 186, et 1, planche 187 des photographies au grossissement 235. Ces photographies ont été prises un an après les dessins primitifs.

Cette tumeur est celle qui m'a permis, avec le plus de facilité, d'identifier les éléments cancéreux avec ceux des moisissures. En effet, on verra dans la figure 1, planche 184, des portions de mycélium ramifiées (1, 2) et segmentées portant des chlamydospores (4) faciles à identifier.

La tumeur contenait une grande quantité de corps granuleux (3) de forme généralement ovalaire, irrégulière, qu'on rencontre d'ailleurs en grand nombre dans les cancers et qui sont, en règle générale, fortement basophiles ; je reconnus facilement que ces corps granuleux ovalaires étaient des formations développées dans l'intérieur du mycélium de la moisissure et expulsées spontanément au dehors ou détachées par le raclage (1, fig. 3, pl. 184; 1, fig. 1 et 1, fig. 3, pl. 185); certains, parmi ces corps ovalaires, sont des articles mycéliens volumineux (5, fig. 1, pl. 184) détachés du mycélium par le raclage.

D'autres corps granuleux, très allongés, souvent en fuseaux terminés par des extrémités obtuses (6, fig. 1, pl. 184), d'autres fois irréguliers ou courbés en fer à cheval (9, fig. 1, pl. 185; 1, fig. 3, pl. 186) ont la même origine. Ces corps granuleux se colorent fortement par le dahlia.

D'autres corps granuleux allongés en fuseaux ou courbés en V sont des fragments de mycélium dont certains sont constitués par plusieurs articles (7, fig. 1, pl. 184), d'autres par un seul article mycélien très allongé (8, fig. 1, pl. 184). Ces corps en fuseaux se colorent beaucoup moins fortement par le dahlia que les précédents.

On trouve enfin une troisième espèce de corps en fuseaux, mais dont les extrémités sont effilées et souvent prolongées par un long filament (9, fig. 1, pl. 184; 10, fig. 1, pl. 185). Ils contiennent le plus souvent un gros noyau granuleux (1, fig. 1, pl. 184); d'autres fois, ils sont bourrés de spores (10, fig. 1, pl. 184). En cherchant dans les préparations, on voit facilement que ces corps sont des dilatations mycéliennes; on en trouve quelquefois deux ou trois qui se suivent sur le même filament mycélien (11, fig. 1, pl. 184; 13, fig. 3, pl. 185); ils sont identiques aux cellules fixes normales du tissu conjonctif.

Quant au mycélium, on le trouve partout dans les préparations et

sous les formes les plus diverses (1, 8, 11, fig. 1, pl. 184 ; 10, 11, 12, 13, 14, 15, fig. 1, pl. 185). Certaines ramifications mycéliennes sont terminées par des vrilles semblables à celles qu'on rencontre sur le mycélium de certains *Trichophyton* et de la plupart des *Aspergillus*.

On remarque, dans les préparations, de grosses masses, soit en forme de poire (12, fig. 1, pl. 184), soit de forme ovoïde ou sphérique (13, fig. 1, pl. 184; 1, fig. 2, pl. 184; 7, fig. 1, pl. 185), se colorant fortement en bleu foncé par le dahlia; ce sont des masses d'agglomération ou masses germinatives; certaines émettent de grosses branches mycéliennes (sclérotes) (13, fig. 1, pl. 184). Je crois que ces grosses masses germinatives sont les cellules que l'on désigne, dans les coupes de cancer, sous le nom de cellules géantes. D'autres masses germinatives en voie de formation (leucocytes, 18, fig. 1, pl. 185) sont nombreuses dans les préparations.

Comme fructifications, j'ai trouvé dans ce cancer :

1° Des hyphes sporifères portant de fines spores réfringentes non colorables au dahlia (16, fig. 1, pl. 185).

2° De grosses spores réfringentes terminales, portées à l'extrémité de fins filaments mycéliens (15, fig. 1, pl. 185).

3° Des corps granuleux sphériques portés à l'extrémité de filaments mycéliens (14, fig. 1, pl. 184; 17, fig. 1, pl. 185). Certains de ces corps granuleux terminaux présentent la forme qu'ils ont dans certains *Penicilium* en voie de développement et sont sûrement l'ébauche des groupes de stérigmates des hyphes gonidiennes (16, 17, fig. 1, pl. 184) ; dans l'un d'eux (16), on perçoit déjà l'ébauche de la ramification.

4° Des corps granuleux terminaux, ovoïdes, entourés d'un filament spiralé colorable en bleu intense (18, fig. 1, pl. 185) et que je considère comme des périthèces en voie de formation. J'ai retrouvé ces fructifications dans d'autres tumeurs; elles sont assez rares dans les préparations.

On observe dans les préparations une masse énorme de granulations sphériques, de dimensions variant de 0,1 à 1 μ; les unes fortement colorables au dahlia, les autres réfringentes et non colorables. Les plus grosses sont des spores. Les plus petites sont des zymospores. L'examen microscopique du liquide de raclage de la tumeur, coloré par un peu de dahlia, permet d'apercevoir facilement leur mouvement brownien.

Les préparations de la tumeur contenaient également des éléments bacillaires provenant de la segmentation des fines ramifications mycéliennes. On en apercevra en examinant les figures 2, 3, planche 184; 2, 3, planche 185 et 2, 3, planche 186.

En examinant à la loupe les photographies 1, planche 186, et 1, planche 187, on pourra retrouver la plupart des éléments signalés dans cette description.

Cancer utérin n° 2. Utérus volumineux, dur, fibreux, ulcéré.

L'agent cancérisant a été obtenu à l'état de moisissure développée spontanément, d'une part sur l'utérus conservé à la glacière et, d'autre part, sur un fragment utérin aseptique conservé en flacon à la température ambiante; il a été obtenu également par transformation de la culture bactérienne développée par ensemencement, en bouillon, de fragments de tumeur. La culture bactérienne dégage l'odeur de la méthylamine. Reportée sur gélose et carotte, elle a donné naissance au *Penicilium* cancérisant. Ce *Penicilium* est représenté dans les photographies 2, 3, 4, 5, 6, planche 188.

La figure 1, planche 188, est la photographie d'un dessin représentant les éléments caractéristiques de ce cancer. Ces divers éléments sont figurés au grossissement de 650, sauf le sclérote 1 dessiné au grossissement de 233. Ce sclérote est une grosse masse germinative ayant émis de grosses branches mycéliennes très ramifiées qui constituent le tissu fibreux du cancer.

Les préparations contiennent :

1° Des masses fusiformes (2, fig. 1, pl. 188), ou allongées en forme de saucisse (3), et des masses granuleuses ovalaires (4), qui ont la même origine que les masses identiques décrites pour la tumeur précédente.

2° Des masses germinatives (leucocytes) en voie de formation et à différents états (5), quelques-unes de grandes dimensions.

3° Des rameaux mycéliens, dont certains (6) ont conservé un aspect identique à celui qu'ils ont dans les préparations d'hyphomycètes; des rameaux mycéliens en vrille (7).

4° Des chlamydospores pédiculées et encore adhérentes à des rameaux mycéliens (8).

5° Des hyphes gonidiennes portant à leur extrémité l'ébauche des stérigmates. Certaines de ces ébauches (9) portent la trace déjà nette de leur division en groupes de stérigmates.

Cancer utérin n° 3. Tumeur très remarquable formée :

1° Par un kyste dermoïde sphérique de 12 centimètres de diamètre environ, ossifié, adhérent au corps de l'utérus. Le kyste était formé par

un grand nombre de fragments osseux irréguliers, reliés entre eux par du tissu fibreux excessivement tenace, certains portant des poils ou cheveux.

2° Par deux masses fibromateuses distinctes, de la grosseur d'une petite mandarine et adhérentes au corps de l'utérus.

3° Par un utérus fibromateux.

Le tissu fibreux du kyste dermoïde a été cultivé. Il a donné naissance, directement, à la moisissure et à un bouillon de culture bactérien qui, transformé en hyphomycète par report sur milieux solides, a reproduit la même moisissure.

J'ai d'abord obtenu, sur le tissu du kyste conservé à la glacière, une forme rudimentaire (Fig. 1, 2, 3, pl. 189) de la moisissure; c'était, comme le montre la figure 1, planche 189, un *Sporothricum*. Mais, en examinant soigneusement celui-ci, j'y trouvai des hyphes gonidiennes de *Penicilium* (1, fig. 2, et 2, fig. 3, pl. 189) en voie de développement et encore rudimentaires, parmi les fructifications de *Sporothricum*. Cette culture d'hyphomycètes contenait des fructifications (1, fig. 3) identiques à celles qui ont été décrites et figurées dans les deux tumeurs précédentes sous le nom de chlamydospores terminales.

Notons, ici, que ce type *Sporothricum*, représenté figure 1, a un aspect identique à la moisissure organique constituant la pie-mère médullaire et certaines régions des centres nerveux; il y a là, non pas seulement une identité apparente, mais une identité réelle, la forme végétative étant la même et l'origine commune : c'est la même forme de la moisissure organique humaine observée dans des conditions différentes.

Le *Penicilium* parfait se développa directement sur des fragments de tumeur cultivés sur carotte à la température du laboratoire. Il est représenté dans les photographies 4, 5, 6, 7, 8, 9, au grossissement de 650.

La culture du *Sporothricum* ou *Penicilium* rudimentaire est couleur paille; la culture du *Penicilium* parfait est vert foncé. Ultérieurement, la transformation directe du *Sporothricum* en la forme *Penicilium* parfait fut observée dans l'une des cultures.

Cancer utérin n° 4. Utérus assez volumineux, ulcéré. La culture du tissu cancéreux et l'utérus conservé à la glacière ont donné naissance à la moisissure cancérisante qui était un *Penicilium*. Ce *Penicilium*, dont le développement est très instructif, possède des hampes gonidiennes terminées par des sacs dans lesquels se développent les groupes de sté-

rigmates. Ces fructifications sont figurées dans la planche 21 (Fig. 1 à 5), et ont été décrites précédemment.

Cancer du sein.

J'ai cultivé treize cancers du sein, tous volumineux et déjà propagés aux ganglions. Je me suis borné, dans mes examens microscopiques des éléments des tumeurs, à constater l'identité de leurs formes et de leur origine avec les éléments déjà figurés pour les cancers de l'utérus ; l'abondance de figures de cet ouvrage limitant la possibilité de les figurer tous, je ne mentionnerai ici que certains éléments rencontrés dans deux des formes les plus remarquables.

Pour d'autres, je me suis attaché à rechercher, dans les préparations de la tumeur, des fragments de l'agent cancérisant permettant d'observer sa forme végétative afin de la comparer à celle de ses formes gonidiennes cultivées in vitro. On trouvera aux planches 190, 191, 192, 193, des photographies recueillies dans ce but.

Quant à la culture des agents cancérisants, elle a été obtenue pour les treize cancers étudiés.

Cancer du sein n° 1. Les photographies 1, planche 190, et 1, planche 191, représentent des fragments de tumeur contenus dans une préparation du liquide obtenu par raclage de la tumeur. L'examen de cette préparation montra que la tumeur était constituée par des arborisations mycéliennes couvertes d'une masse énorme de fructifications identiques à celles de la moisissure obtenue in vitro (Fig. 2, pl. 191). Ces fructifications, colorées par le dahlia, prenaient dans les deux cas la même coloration bleu vif très particulière. Comme dans la culture in vitro, les ramifications mycéliennes de la moisissure cancérisante étaient terminées par des panicules compacts de fructifications (1, fig. 1, pl. 191). L'examen de la tumeur et de la moisissure (2, pl. 191) ne pouvait laisser le moindre doute sur le fait que celle-ci végétait dans la tumeur sous la forme même contenue dans la figure 2 de la planche 191.

La figure 2, planche 190, est la photographie d'un dessin au grossissement approximatif de 650 D, représentant des masses germinatives (1,2) en voie de germination ; deux d'entre elles (1, 3) émettent des filaments mycéliens portant des dilatations en forme de fuseaux (5, 6) ; l'une d'entre elles, ouverte (4) laisse échapper une grosse masse de spores

et zymospores agglomérées par une substance gélatineuse; il est probable que cette émission de spores n'est pas le rôle normal de cette masse d'agglomération, et qu'elle ne laisse échapper son contenu que parce qu'elle a été traumatisée par le raclage de la tumeur.

La culture du tissu cancéreux a donné naissance à trois formes gonidiennes différentes de moisissures. Deux de ces formes se rapportaient à l'agent cancérisant, la troisième était la syphilis.

Des deux premières moisissures, l'une (Fig. 2, pl. 191) est une forme gonidienne normale de la moisissure organique humaine; c'est une moisissure à poils assez longs, peu serrés, de couleur crème grisâtre; l'autre est la forme *Penicilium* de la moisissure organique humaine; elle est de couleur verte (Fig. 1, 2, 3, pl. 192).

Quant à la culture de syphilis (Fig. 4, pl. 192), elle était du type *Monostérigmate* et présentait son aspect caractéristique : culture saillante, fortement mamelonnée, de couleur gris souris, à poils ras, de développement très lent. Sous la culture s'écoulait une matière semi-liquide de couleur rouge minium, caractère fréquent, mais non constant des cultures de la forme *Monostérigmate* grise de la syphilis.

La malade cancéreuse était donc syphilitique. L'influence de la présence de la moisissure syphilitique sur le développement du cancer du sein reste problématique.

Cancer du sein n° 2. J'ai obtenu la moisissure constituant ce cancer sous la forme *Acremonium alternatum* (Fig. 1 et 2, pl. 193).

L'examen des préparations du liquide de raclage de la tumeur montra qu'elle était constituée par de gros faisceaux de filaments mycéliens, comme la moisissure cultivée in vitro (comparer les figures 4, tumeur, et 1, moisissure in vitro). On constate également, sur le bord de ces faisceaux (Fig. 4), l'existence de gonidiophores semblables à ceux de la moisissure (Fig. 1) cultivée in vitro.

D'autre part, en examinant la figure 3 (tumeur) on y observe la présence de gonidies ovales identiques, comme forme et dimensions, à celles de la moisissure du type *Acremonium alternatum* (Fig. 1).

Il est donc probable que la moisissure cancérisante végétait dans la tumeur sous cette forme *Acremonium*.

Notons que cette même forme gonidienne s'obtient identique par transformation des cultures de tuberculose humaine, qui sont, elles-mêmes, une forme végétative de la moisissure organique humaine.

Cancer du sein n° 3. Ce cancer présentait cette particularité qu'il constituait une masse dure comme du cartilage, difficile à couper au couteau. Dans une préparation par raclage, il présentait les éléments habituels des cancers dont quelques-uns sont représentés (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7) dans la figure 1, planche 194.

Les préparations contenaient : des leucocytes (1, fig. 1), masses germinatives en voie de formation; des noyaux intra-mycéliens ovalaires (2); des dilatations mycéliennes fusiformes (3, 7) (cellules fixes du tissu conjonctif); des dilatations du même genre émettant des ramifications mycéliennes (6); des masses fructifères terminales bourrées de spores (4), etc.

Ces divers éléments ne constituaient qu'une faible partie de la tumeur ; celle-ci était surtout constituée par d'énormes sclérotes émettant de gros troncs mycéliens ramifiés de toutes parts et entrelacés qui donnaient à la tumeur sa résistance à la coupe et sa consistance cartilagineuse. La figure 1, planche 194, représente (8, 9) deux de ces sclérotes émettant leurs troncs mycéliens ramifiés.

Ce tissu cancéreux cultivé a donné naissance au *Penicilium* figuré dans les photographies 2, 3, 4, 5, 6, de la planche 194. Sa culture est verte.

Cancer du sein n° 4. Ce cancer, volumineux, présentait la particularité d'être très gras. Le raclage des parties les plus dures, constituées par du tissu cancéreux pur et qui paraissaient indemnes de graisse, donnait un liquide fortement chargé de gouttelettes huileuses.

L'examen microscopique de ce cancer a révélé des particularités intéressantes. La moisissure s'y présentait sous forme de gros filaments mycéliens portant des renflements (1, fig. 1, pl. 195) analogues à ceux que l'on remarque sur les filaments mycéliens de certains *Penicilium* végétant sur milieux liquides, et d'autres renflements plus allongés, énormes, en fuseaux irréguliers. L'examen de ces grosses dilatations en fuseaux, dont l'une, typique, est représentée dans la planche 195 (2), montre qu'elles sont identiques aux dilatations mycéliennes qui constituent les cellules fixes du tissu conjonctif; cette dilatation émet des rameaux mycéliens 4, 5, 6, comme le font de nombreuses cellules fixes. Certaines ramifications portent des hyphes sporifères (7, 8); d'autres portent une série de dilatations de petite taille.

De grosses dilatations sont bourrées de granulations très réfringentes de diverses grosseurs; déchirées en plusieurs points (9) par les manipula-

tions, elles laissent échapper ces granulations (10) qui sont des globules de graisse.

Ce cancer était donc caractérisé, à l'examen microscopique, par la présence d'un nombre considérable de dilatations mycéliennes énormes bourrées de globules graisseux, fait qui correspond à l'aspect graisseux de la tumeur.

En dehors des dilatations mycéliennes, la figure 2, planche 196, montre la présence, dans la tumeur cancéreuse :

1° De longs filaments mycéliens (1) portant des hyphes sporifères (2) très ramifiées.

2° De chlamydospores latérales (11, fig. 1, pl. 195; 3, fig. 2, pl. 196).

3° De longs filaments mycéliens paraissant aplatis (4), rubannés, larges, onduleux, dont l'un des bords, fortement colorable au dahlia, est constitué par un filament basophile continu (6). Ces filaments se terminent par un corps globuleux autour duquel s'enroule en spirale le filament basophile (6). Ces corps, déjà signalés dans le cancer utérin n° 1, planche 185, paraissent être des corps fructifères (Früchtkörper) en voie de formation.

En dehors de ces éléments, les préparations contenaient les autres éléments habituels des cancers.

La culture du tissu cancéreux a produit le *Penicilium* représenté dans les photographies 2, 3, 4, 5, 6, 7, planche 196.

Pour tous les cancers qui suivent, je me suis borné à donner la représentation photographique de la moisissure cancérisante obtenue par culture directe du tissu cancéreux. Voici l'indication des figures représentant ces agents :

Cancer du sein n° 5. La moisissure constituant ce cancer (Pl. 197) fournit un exemple de la variabilité des formes gonidiennes dans une même culture, ainsi que le montrent les fructifications 3, figure 1; 4, figure 2; 2, figure 3; 1, figure 4.

Cancer du sein n° 6. Tumeur à évolution rapide, existant simultanément avec une autre tumeur identique de la région de la nuque, déterminée comme étant un sarcome par l'examen histologique pratiqué à l'hôpital.

La culture a donné naissance au *Penicilium* représenté dans les photographies 1, 2, 3, planche 198.

Cancer du sein n° 7. Sa culture a donné naissance au *Penicilium* représenté par les photographies 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, pl. 198.

Cancer du sein n° 8. L'agent cancérisant était le *Penicilium* représenté dans les figures 1, 2, planche 199.

Cancer du sein n° 9. C'est le premier des cancers que j'ai examinés et qui a été le point de départ de toutes les recherches contenues dans cet ouvrage. J'ai obtenu d'abord une culture bactérienne ainsi qu'il a été indiqué au début de cet ouvrage. Le *Penicilium* cancérisant, représenté par les photographies 3, 4, 5, planche 199, a été obtenu par report de la culture bactérienne sur milieux solides, jaune d'œuf, viande, caséine, gélose. Je rappelle que c'était un cancer des plus dangereux, à évolution rapide, le volume des ganglions de l'aine ayant déjà atteint le volume d'une orange, alors que le volume de la tumeur ne dépassait pas encore celui d'une mandarine.

Cancer du sein n° 10. La moisissure cancérisante est représentée dans la figure 7, planche 199. Je n'ai pas poussé sa transformation jusqu'au type *Penicilium.*

Enfin, on trouvera figure 6, planche 199, la photographie de l'agent cancérisant d'une tumeur (récidive d'une première tumeur déjà opérée) de la région du larynx. La moisissure obtenue est identique à celle de la planche 191. C'est un *Penicilium* arrêté dans son développement.

Pour d'autres tumeurs du sein que je n'ai pas photographiées, pour une tumeur du corps thyroïde, l'agent pathogène que j'ai isolé est un *Penicilium* identique aux précédents et dont la représentation n'ajouterait rien à mes démonstrations.

Identification de la moisissure constituant les tumeurs cancéreuses de l'homme avec la moisissure organique spécifique qui constitue son organisme.

Cette identification résulte de la comparaison des formes gonidiennes des moisissures obtenues par culture des cancers avec les formes gonidiennes obtenues par culture des tissus normaux du fœtus; ces dernières sont figurées dans les planches 174, 175 et 176. Cette comparaison des formes gonidiennes démontre :

1° Que les formes *Penicilium* et *Citromyces* obtenues par culture des tumeurs sont identiques aux formes *Penicilium* et *Citromyces* obtenues par culture des tissus normaux du fœtus et identiques en même temps aux formes *Penicilium* et *Citromyces* obtenues par transformation des cultures de tuberculose.

2° Que la forme *Sterigmatocystis* obtenue par culture du cancer utérin n° 1 (Fig. 2 à 6, pl. 187) est identique à la forme *Sterigmatocystis* de la moisissure organique spécifique de l'homme.

La distinction entre des formes *Sterigmatocystis* différentes est très difficile et doit être complétée et confirmée par la transformation des cultures en diverses formes gonidiennes.

3° Que la forme gonidienne très particulière obtenue par culture du cancer du sein n° 1 (Fig. 2, pl. 191) et par culture d'un cancer du larynx (Fig. 6, pl. 199) se retrouve identique pour la moisissure organique spécifique de l'homme (Fig. 9, 11, 12, pl. 176).

4° Que la forme *Sporothricum* obtenue par culture du cancer utérin n° 3 (Fig. 1, 2, 3, pl. 189) est identique à la forme *Sporothricum* de la moisissure organique de l'homme, puisqu'elles ont donné naissance toutes deux à la même forme *Penicilium*.

Outre ces formes gonidiennes, il en a été obtenu quatre autres :

1° Une moisissure en évolution dont le type n'était pas fixé (Pl. 197, cancer du sein n° 5) et qui présentait des fructifications d'*Aspergillus* (3, fig. 1; 1, fig. 4), des fructifications de *Sporothricum* (4, fig. 2) et des fructifications évoluant au type *Penicilium* (2, fig. 5). Nous pouvons identifier cette moisissure par comparaison de ses hyphes gonidiennes de *Sporothricum* (4, fig. 2, pl. 197) avec celles des deux moisissures représentées dans les figures 6, planche 199 et 2, planche 191, qui sont des formes de la moisissure organique de l'homme. Pour ces trois moisissures, il s'agit d'une même forme originelle qui évolue dans la planche 197 à la forme *Penicilium*, *Sterigmatocystis* ou *Aspergillus*.

2° Une moisissure affectant un type gonidien que j'ai observé plusieurs fois (Fig. 1, pl. 193, cancer du sein n° 2); cette forme se rapporte bien à la moisissure organique de l'homme, car je l'ai obtenue de la matière caséeuse du poumon tuberculisé (Fig. 15, 16, pl. 173).

Il ne peut exister aucun doute que cette forme gonidienne appartient bien à la moisissure cancérisante, car celle-ci végétait sous cette forme même dans la tumeur.

3° Une moisissure de la forme *Monostérigmate*, cancer du sein n° 9

(Fig. 7, pl. 199). Cette moisissure est identique à la forme *Monostérigmate* de la moisissure organique de l'homme car je l'ai obtenue par culture de la matière caséeuse du poumon tuberculeux de l'homme (Fig. 13, 14, pl. 173).

4° Une moisissure du type *Monostérigmate*, étrangère à l'organisme (cancer du sein n° 1, fig. 4, pl. 192). Cette moisissure dont la culture est caractéristique, était la moisissure de la syphilis; elle végétait concurremment avec la moisissure constituant le cancer qui fut isolée sous la forme *Penicilium* (Fig. 1, 2, 3, pl. 192).

De cet exposé, il résulte :

1° Que, dans tous les cas, l'identification a pu être faite entre la moisissure constituant le cancer et la moisissure organique de l'homme.

2° Que la moisissure constituant les cancers y végète sous une forme gonidienne différente des formes fructifères normales de la moisissure organique. La preuve a pu être fournie pour les cancers du sein n° 1 et n° 2 dans lesquels la forme gonidienne a pu être constatée et déterminée.

***

Récapitulons maintenant les résultats des observations faites jusqu'ici sur les tumeurs cancéreuses.

Une première série d'observations m'avait conduit à conclure :

1° Que le cancer est constitué par une moisissure.

2° Que les éléments anatomiques du cancer sont ceux de la moisissure cancérisante.

3° Que la culture du tissu cancéreux in vitro donne naissance à l'agent cancérisant à l'état d'hyphomycète.

Ces premières conclusions, résultats d'observations limitées au cancer, paraissaient signifier que celui-ci est toujours constitué par une moisissure, et que celle-ci, étant hétérogène, pénètre dans l'organisme par une infection venue de l'extérieur [1].

La question de la nature du cancer, qui paraissait ainsi résolue, ne l'était cependant que d'une façon incomplète. En effet : la signification entière de mes premières observations n'avait pas pu apparaître parce que j'ignorais à ce moment la nature des tissus de l'organisme animal.

1. Un certain nombre d'auteurs avaient déjà isolé de tumeurs cancéreuses un certain nombre d'hyphomycètes, fait qui n'avait d'ailleurs pas tranché la question de la nature du cancer.

Les recherches ultérieures qui établirent cette nature ajoutaient aux conclusions précédentes les suivantes :

1° La moisissure dont la végétation constitue le tissu cancéreux est la moisissure organique spécifique de l'individu, tout au moins dans la grande généralité des cas.

2° Peut-être certains cancers sont-ils constitués par la végétation simultanée de deux moisissures : une moisissure parasite et étrangère à l'organisme, et la moisissure organique spécifique modifiée dans son évolution.

3° Le cancer résulte d'un changement de la forme végétative normale de la moisissure organique spécifique et de sa multiplication anormale. La moisissure organique spécifique perd le type organique pour reprendre le type ancestral ou type végétatif ordinaire des hyphomycètes qui n'obéit plus aux lois organiques régissant le développement des tissus.

4° La multiplication anormale de la moisissure organique provient, vraisemblablement, de son retour aux procédés de multiplication habituels des hyphomycètes en culture in vitro se substituant aux procédés de multiplication ou de croissance normaux des tissus.

Cette dernière conclusion est appuyée par la présence, dans les cancers, des fructifications caractéristiques de certaines formes gonidiennes et identiques à celles que présentent ces formes en culture in vitro.

La forme de certains éléments de la moisissure cancérisante est la même que celle des éléments de la moisissure organique normale, forme que l'on peut constater dans les divers organes. Mais la moisissure cancérisante se distingue en général par la grande taille de ses éléments mycéliens, par la masse considérable de ses fructifications et par leur type anormal.

Transformation expérimentale de la moisissure organique de l'homme en éléments du tissu cancéreux.

Des démonstrations qui précèdent, il résulte que le tissu cancéreux est bien constitué par une forme végétative anormale de la moisissure organique normale de l'homme.

J'ai pu acquérir la dernière preuve, la plus complète, de l'exactitude de cette conclusion en reproduisant intégralement, avec les éléments

normaux de la moisissure organique du fœtus humain, les éléments anatomiques caractéristiques de la forme la plus grave des cancers : le sarcome globo-cellulaire et le sarcome fuso-cellulaire. La démonstration est si complète que ces éléments, d'un développement très rapide, se multiplient par générations successives en culture in vitro, comme les cultures bactériennes.

J'ai obtenu ces éléments de la manière suivante :

Ayant prélevé des fragments d'organes de fœtus humains morts à terme, cerveau, poumon, foie, rate, je les ai réduits en pulpe en les broyant avec une petite spatule dans un verre de montre stérile. Cette pulpe est étalée sur gélose en tubes (dans la moitié supérieure) que l'on conserve à la température de 22-24°. Au bout d'un certain temps (quatre à quinze jours), il se développe, à la partie inférieure de la région ensemencée, une substance crémeuse qui s'étend progressivement jusqu'au fond du tube. On ensemence en bouillon une parcelle de cette substance, soit dans un matras ordinaire, soit dans un matras contenant latéralement une coulée de gélose comme il a été expliqué à la page 415; dans ce dernier cas, on ensemence, non dans le bouillon, mais sur la gélose, à un centimètre au-dessus du bouillon; la substance crémeuse, se développant vers la partie inférieure, s'étend sur le bouillon sous la forme d'un voile de surface. Mais, souvent, ce voile se forme même en ensemençant directement dans le bouillon.

Par ce procédé, j'ai obtenu, de la culture de la pulpe de la rate d'un fœtus mort à terme, une culture en voile sur bouillon formée par des éléments typiques du sarcome fuso-cellulaire. Le voile est mince et constitué par des éléments mycéliens fragilement réunis entre eux; ils se disjoignent avec la plus grande facilité quand on reporte le voile sur lame pour le préparer. Aussi convient-il de le prélever avec précaution, de le poser à plat sur la lame dans quelques gouttes d'eau et de le dissocier légèrement avec précaution. Dans ces conditions, il reste des portions de mycélium entières assez longues.

Différentes régions de ce voile sont représentées dans les figures 1 à 8 de la planche 200. On distingue nettement, dans les figures 1, 3 et 8, que ces éléments allongés, fuso-cellulaires, en forme de saucisses..., etc., sont les éléments segmentaires qui constituent le mycélium.

D'autres éléments intercalés sont courts, ovoïdes ou presque sphériques.

L'identification de ces éléments est facile, en les comparant à ceux

que contient une préparation de la pulpe obtenue en raclant au bistouri la coupe d'un cancer; cette comparaison, faite avec les éléments du tissu cancéreux que contient la planche 186 (photographies des éléments d'un cancer de l'utérus), est des plus suggestives : les éléments du cancer utérin se retrouvent, identiques, dans la culture in vitro. Cette comparaison faite par le lecteur, à la loupe, le renseignera mieux que toute description.

La culture se reproduit de génération en génération sans difficulté. Une petite portion du voile est reportée à la surface d'un matras de bouillon de veau peptoné glycosé ordinaire; au bout de trois ou quatre jours, le voile a envahi la totalité de la surface du bouillon; la reproduction s'est opérée dans mes cultures sans changement de forme; en vieillissant le voile tombe au fond du matras; une portion du dépôt ensemencée en bouillon neuf reconstituait un voile.

Je n'ai fait de prélèvements d'organes que sur trois fœtus; chacun d'eux m'a permis d'obtenir une culture en voile dont l'une vient d'être décrite dans les deux autres cas, la culture, obtenue avec la pulpe du tissu pulmonaire, contenait presque uniquement des éléments globo-cellulaires. Ces cultures ont déjà été décrites page 415; les photographies des éléments des voiles sont contenues dans les planches 179 et 180. La reproduction de ces cultures était aussi facile que celle de la précédente et leur végétation aussi rapide. Les éléments que contiennent les voiles sont des éléments typiques du sarcome globo-cellulaire.

Il a été démontré à l'étude de la tuberculose (page 419) que l'inoculation au cobaye des éléments globo-cellulaires de ces dernières cultures détermine la tuberculose. Ce fait n'implique pas qu'ils soient des éléments tuberculisants et non des éléments cancérisants. Ils possèdent les deux qualités. En réalité, il n'existe pas de différence essentielle entre la matière cancéreuse et la matière tuberculeuse. Toutes deux proviennent de la moisissure organique spécifique, et elles ne sont l'une et l'autre que des formes de celle-ci.

En effet, il vient d'être démontré qu'on peut obtenir, in vitro, la transformation des éléments de la moisissure organique normale en une culture d'éléments identiques aux éléments cancéreux et dont l'inoculation confère la tuberculose au cobaye.

Il a été démontré, d'autre part, que la culture en bouillon du tissu cancéreux peut donner naissance à une culture bactérienne constituée par des bacilles basophiles et des coccobacilles.

Il a enfin été démontré, ailleurs, que la matière caséeuse des tubercules peut subir une modification de forme fondamentale (représentée dans la planche 181) qui s'accompagne de la formation de bacilles basophiles, de coccobacilles identiques aux précédents et même de streptocoques, dont *l'origine immédiate est visible.*

Il paraît possible de transformer la matière caséeuse des tubercules en éléments identiques aux éléments cancéreux; cette transformation est recherchée actuellement.

Mode de propagation du cancer aux organes voisins.

Par quels éléments le cancer se propage-t-il aux ganglions et aux autres organes ? Par les mêmes éléments qui propagent l'infection pour tous les germes pathogènes.

Ce sont les zymospores qui effectuent cette transmission, soit par elles-mêmes, soit en conduisant les spores de la moisissure, grâce à leur mouvement brownien, à travers les espaces du tissu conjonctif jusqu'aux ganglions et au delà. Transportées au loin, les spores et zymospores s'y agglomèrent en masses germinatives qui constituent de nouveaux foyers cancéreux et déterminent la généralisation du cancer. Ce sont probablement ces spores et zymospores de la moisissure cancérisante que divers auteurs ont prises pour des cocci et décrites comme l'agent pathogène du cancer.

La subtilité des zymospores, leur mobilité, qu'elles doivent à leur mouvement brownien et qui leur permet de passer partout, même à travers les filtres de porcelaine, expliquent le danger précoce de propagation des tumeurs cancéreuses et leur généralisation; cette nature des éléments propagateurs du cancer justifie les conclusions, seules efficaces, auxquel les sont parvenus les chirurgiens jusqu'ici :

1° L'ablation aussi précoce que possible.

2° L'ablation aussi large que possible.

On se rend compte également de l'impossibilité de juger si, même en cas d'ablation précoce et très large, les zymospores ou autres éléments multiplicateurs du tissu cancéreux n'ont pas déjà dépassé la limite de la région extirpée.

Etiologie du cancer.

Nous connaissons maintenant la nature du cancer :

Il est constitué par la végétation d'une forme anormale de la moisissure organique spécifique. Si les recherches exposées jusqu'ici nous renseignent sur cette nature, si elles nous expliquent la propagation du cancer aux ganglions et autres organes par les spores et zymospores de la moisissure cancérisante, elles ne nous fournissent pas d'indications précises sur la cause du développement de cette dernière.

Cependant, les connaissances acquises dans les recherches exposées dans cet ouvrage nous renseignent sur les conditions qui peuvent déterminer une déviation de la moisissure organique. Ces conditions sont :

1° La formation, par un traumatisme ou toute autre cause, d'un épanchement sanguin dans lequel les globules blancs et rouges peuvent former de grosses masses germinatives devenant l'origine d'une végétation mycélienne indépendante.

Un tel épanchement pourra encore plus facilement jouer un tel rôle s'il contient des éléments des tissus voisins et du tissu conjonctif désorganisés. On peut prévoir qu'un tel épanchement peut donner naissance, soit à la formation d'une culture bactérienne, c'est-à-dire à un abcès ou phlegmon, soit à la formation d'une culture directement mycélienne, c'est-à-dire à la formation d'une tumeur.

2° La séparation d'un groupe d'éléments anatomiques de leurs connexions normales par un traumatisme ou toute autre cause.

Les connexions de ces éléments étant supprimées et leur nutrition modifiée, leur végétation a une tendance naturelle à reprendre le type de la moisissure ancestrale; celle-ci peut évoluer en formant une collection purulente; il est possible qu'elle puisse évoluer sous la forme mycélienne en constituant une tumeur cancéreuse.

3° On reproduit expérimentalement le cancer, soit par application prolongée des rayons X (cancer des radiologues), soit par application de goudron sur la peau (cancer du goudron de la souris).

Il apparaît, ici, que les influences qui tendent à la destruction de la moisissure organique spécifique opèrent d'abord la destruction de ses propriétés *organiques*. Il paraît certain, tout au moins pour les rayons X, que la moisissure organique, dès qu'elle est assez profondément atteinte, perd le type organique et végète sous une autre forme qui provoque des

ulcérations dans les lieux où elle se développe. Ce mode de production du cancer nous indique qu'il peut résulter de toute cause qui met les éléments anatomiques en état de souffrance prolongée et altère les propriétés organiques de la moisissure spécifique qui les constitue; en perdant ses propriétés organiques, la moisissure reprend la végétation *libre* de la moisissure ancestrale, sous des formes très diverses. Il a été démontré, par la culture in vitro de la moisissure organique du fœtus, que l'une de ces formes végétatives est celle des éléments constituant le sarcome.

4° Il a semblé, jusqu'ici, que le cancer se développe surtout dans des organes soumis depuis longtemps à une cause d'irritation continue (métrite prolongée pour le cancer de l'utérus) ou soumis anciennement à une cause d'irritation aiguë (mammite pour le cancer du sein). Il est possible que cette cause puisse être celle de la déviation de la moisissure organique.

Il peut également en exister une autre : la présence, dans l'organe cancérisé, d'une moisissure hétérogène déterminant une mycose permanente et ayant provoqué anciennement une maladie aiguë : rougeole, scarlatine, variole (et, par conséquent, la vaccine), diphtérie, fièvre typhoïde..., etc.

J'ai en effet constaté, dans un cancer du sein, la présence de la moisissure syphilitique. Dans ce cas, l'influence de cette moisissure reste hypothétique; mais on peut néanmoins admettre que la moisissure hétérogène, végétant aux dépens des éléments anatomiques, détruit leur organisation, mais non la moisissure ancestrale qui, dès ce moment, prend un autre type végétatif : le type cancérisant.

Le cancer de la langue est lié à la syphilis qui, toujours, paraît-il, en serait la cause originelle. Il ne sera possible de connaître le rôle joué dans ce cas par la moisissure syphilitique que quand on aura déterminé si le tissu cancéreux lui-même est constitué par la moisissure organique spécifique, ou par la moisissure syphilitique, détermination difficile, car cette dernière, étant la moisissure organique du singe, peut prendre un aspect identique à la moisissure organique de l'homme.

Cependant, cette cause initiale du cancer, qui agit peut-être dans certains cas et reste hypothétique, n'est probablement pas générale.

En effet, dans les très nombreuses expériences de recherches de moisissures hétérogènes que j'ai faites sur les organes des animaux, j'ai bien rarement manqué (pour ainsi dire jamais) d'obtenir dans les cultures la

moisissure inoculée. Si des moisissures hétérogènes avaient existé dans les dix-huit tumeurs cancéreuses que j'ai cultivées, je les aurais vraisemblablement obtenues et identifiées. N'ayant observé que la moisissure syphilitique dans un cas et la moisissure tétanique dans un autre, je dois conclure actuellement que le cancer est constitué par la moisissure organique seule.

D'ailleurs, le fait qu'un morceau de rate du fœtus, réduit en pulpe et cultivé sur gélose, puis en bouillon, donne naissance spontanément à une culture des éléments caractéristiques du sarcome, démontre, de toute évidence, que la moisissure organique de l'homme peut évoluer *spontanément* sous la forme cancérisante, quand on la met dans des conditions de végétation anormales. Un traumatisme peut donc créer ces conditions en privant une masse d'éléments de leurs connections nerveuses et de leurs matériaux nutritifs normaux.

L'action des rayons X, cause déterminante connue du cancer des radiographes, confirme pleinement cette conclusion.

Il n'est même pas besoin d'invoquer, ni le traumatisme, ni une action physique, pour expliquer l'évolution de la moisissure cancérisante. En effet, il a été démontré que la moisissure tuberculisante et la moisissure cancérisante ont la même origine. Or, la moisissure tuberculisante se développe spontanément sans qu'aucun traumatisme intervienne. Il paraît évident qu'il peut en être de même pour la moisissure cancérisante.

Il résulte donc de cet exposé qu'une moisissure hétérogène pourrait agir comme cause déterminante, comme un traumatisme, comme les rayons X, mais qu'elle ne constitue pas un élément du virus du cancer. Celui-ci est constitué par la moisissure organique seulement et, une fois ses premiers éléments développés, son virus est constitué par ses seuls éléments, ses zymospores, notamment.

Les Docteurs Gye et Barnard ont fait connaître, récemment, qu'ils avaient isolé le virus du cancer; d'après eux, le cancer serait déterminé non par un, mais par deux virus, l'un spécifique, l'autre non spécifique. Les publications de ces auteurs ne sont pas suffisantes pour juger la question; mais il est possible, d'après les déterminations faites dans cet ouvrage, de fixer certains points. En effet :

1° Les éléments caractéristiques du sarcome pouvant être obtenus en culture stable, pure, par transformation directe de la moisissure organique du fœtus (transformation des éléments anatomiques de la rate et

du poumon) cultivée in vitro sur gélose, il devient certain, par cette démonstration, qu'il n'existe qu'un virus du cancer et que ce virus est constitué par les éléments végétatifs de la forme aberrante de la moisissure organique qui constitue le tissu cancéreux.

Une transformation identique peut donc s'opérer dans l'organisme et, si elle s'opère, ce sont donc bien les éléments cancéreux eux-mêmes qui constituent le virus du cancer.

2° Les éléments qui, dans un cancer du sein, provoquent la végétation du tissu cancéreux dans les ganglions axillaires et sous-claviculaires, ou même dans les régions plus éloignées (ganglions de l'aisselle pour une ulcération cancéreuse de la main), sont évidemment ceux qui constituent le virus du cancer. Or ces éléments sont les zymospores (et peut-être des éléments bactériens plus gros mobilisés par les zymospores) de la moisissure organique spécifique. Dans le ganglion, c'est celle-ci uniquement que l'on isole. Pour la plupart des cancers étudiés, j'ai contrôlé ce fait et identifié la moisissure cancérisante des ganglions à celle de la tumeur initiale.

Il n'existe donc qu'un virus cancérisant et ce virus est constitué par les zymospores de la forme aberrante et cancérisante de la moisissure organique de l'homme.

Le fait que certaines tumeurs cancéreuses, comme le cancer de la langue, sont liées à la syphilis n'enlève aucune force à cette conclusion; il est possible que la moisissure syphilitique, qui est la moisissure organique du singe, puisse se développer dans l'organisme de l'homme en y formant des éléments semblables à ceux du cancer [1].

Il est évident également que ces éléments, végétant sous cette forme, ou même ceux de la forme habituelle de la moisissure syphilitique (forme *Monostérigmate*) peuvent, par désorganisation, provoquer la transformation de la moisissure organique en moisissure cancérisante. Mais c'est là un fait très particulier. Le cancéreux syphilitique est une exception.

Il est certain qu'on peut retrouver, dans une tumeur cancéreuse, des granulations ou zymospores des moisissures agents de la vaccine ou de la variole, de la scarlatine, de la fièvre typhoïde..., etc., puisque les éléments des mycoses permanentes de ces maladies existent partout. Mais la présence de ces éléments dans le tissu cancéreux ne signifie pas qu'ils

1. La formation d'éléments anatomiques de forme analogue à ceux du cancer, par culture in vitro de la moisissure organique normale du chimpanzé, est actuellement à l'étude.

constituent un élément du cancer ou de son virus, ni même qu'ils exercent une action déterminante sur son développement, tant que la démonstration de celle-ci n'est pas faite.

Si cette démonstration était faite, elle signifierait seulement que les éléments végétatifs des mycoses permanentes constituent une cause de déchéance pour les éléments organiques normaux au contact desquels ils végètent, comme peuvent le faire d'autres causes de nature très différentes : un traumatisme, les rayons X..., etc.; ils seraient donc une cause déterminante de l'évolution cancéreuse, mais non le virus cancérisant lui-même.

De ces faits, je conclurai finalement :

1° Que le tissu cancéreux est constitué par une forme végétative anormale de la moisissure organique spécifique de l'homme.

2° Que cette forme anormale peut être obtenue, in vitro, dans la forme même des éléments cancéreux, du sarcome par exemple, par la culture des éléments anatomiques, c'est-à-dire de la moisissure organique du fœtus.

3° Que le virus du cancer est constitué par les zymospores et les éléments bactériens de la moisissure cancérisante, forme anormale de la moisissure organique de l'homme; que ce sont ces zymospores et éléments bactériens seuls, qui opèrent la transmission du cancer aux ganglions ou organes éloignés.

Le virus du cancer n'est donc pas un virus hétérogène. C'est un virus autogène, bien qu'il puisse développer la maladie par inoculation à d'autres individus de la même espèce.

4° Que le cancer, lié à l'évolution de la syphilis, est un cas particulier qui n'entraîne pas de conclusion générale relativement au développement habituel du cancer.

5° Que la cause initiale du cancer est souvent une déchéance de certains éléments anatomiques qui peut être provoquée par des causes diverses : un traumatisme, les rayons X, une irritation persistante (métrite), etc.

6° Que le cancer peut, comme la tuberculose, se développer sans intervention d'une cause extérieure et résulter de causes générales de déchéance : déchéance naturelle des éléments anatomiques chez les individus par le vieillissement, déchéance physiologique de certains organes à une époque déterminée (ménopause), déchéance provoquée par le surmenage et l'insuffisance d'alimentation..., etc.

Le cancer est-il inoculable ?

Il est très vraisemblable que, si l'on inoculait dans le tissu conjonctif de l'homme sain, en amont d'un ganglion lymphatique, une émulsion de tissu cancéreux, ce dernier se développerait dans le ganglion. Mais il n'est cependant pas certain qu'il en sera toujours ainsi. En effet, le tissu cancéreux inoculé peut subir une autre évolution, notamment l'évolution bactérienne pure. Il peut donner naissance à une autre forme végétative, la forme tuberculisante, par exemple.

Ce qui nous intéresse surtout, dans cette question, c'est la possibilité de reproduire le cancer par inoculation aux animaux. On considère cette reproduction du cancer, chez les animaux, comme le critérium absolu de la qualité ou spécificité du virus isolé par l'expérimentation. Il y a là une erreur de conception que font apparaître les faits exposés jusqu'ici. En effet, quand on inocule à un cobaye de la pulpe de cancer ou une émulsion d'éléments qui en proviennent, on fait une opération identique à l'inoculation de pulpe du foie, de la rate ou du cerveau. Il a été exposé que l'inoculation de la pulpe de ces organes développe, dans l'organisme des animaux, d'abord une culture bactérienne, puis, ultérieurement, une mycose ; il paraît évident, ici, que l'injection de cette pulpe ne développera pas, dans ce cas, du tissu pulmonaire, hépatique ou splénique.

Quelles raisons pourraient faire penser qu'une inoculation de pulpe de tissu cancéreux développera celui-ci ? Il n'y en a aucune; il y a, au contraire, toutes raisons de penser que cette inoculation provoquera le même effet que celle de la pulpe d'autres régions de l'organisme non cancéreuses *parce que, dans tous les cas, le produit inoculé est ramené à l'état de la moisissure organique ancestrale et même à son état bactérien.*

Ce fait est confirmé par les expériences exposées antérieurement. Des éléments anatomiques du fœtus étant inoculés au cobaye le tuberculisent. Le même résultat peut être obtenu par inoculation de substance cérébrale.

Mais l'inoculation de produits cancéreux d'un individu *à un autre de même espèce* peut avoir un effet différent, parce que les éléments passent d'un milieu à un autre identique. C'est évidemment pour cette raison qu'on ne peut pas développer le cancer de l'homme chez une souris, mais qu'on pourra reproduire chez elle la tumeur développée sur une autre souris.

L'inoculabilité du cancer de l'homme aux animaux n'est donc pas un critérium de la spécificité ou qualité du virus cancérisant.

Le cancer est-il contagieux ?

La tuberculose étant contagieuse, il n'existe pas de raison qui permette de penser que le cancer ne l'est pas également. Les éléments de transmission du cancer (spores, bacilles et zymospores) sont morphologiquement les mêmes que les éléments de transmission de la tuberculose.

En raison de l'origine commune de la tuberculose et du cancer (la moisissure organique de l'homme) et de la possibilité de transformation des éléments cancéreux en éléments tuberculisants ou réciproquement, il est à prévoir que *la contamination par des produits cancéreux peut provoquer la tuberculose, et que, inversement, la contamination par des produits tuberculeux peut déterminer le développement du cancer.*

Cette origine de certains cancers ou de certains cas de tuberculose ne pourra être établie que par l'observation et par la recherche des causes du développement de ces affections chez les malades.

Traitement du cancer.

On a vu, au début de cet ouvrage, quels étaient les principes directeurs qui m'avaient guidé dans les tentatives que j'avais faites pour parvenir à la guérison du cancer. Ces recherches ont précédé toutes les observations qui font l'objet de cet ouvrage. J'ignorais, à ce moment, que les éléments anatomiques du cancer étaient des éléments de moisissures. Je pensais, comme beaucoup, que la cellule cancéreuse était un élément anatomique de l'organisme animal qui avait acquis un pouvoir de multiplication très actif. Cette multiplication devant évidemment se faire par les noyaux des cellules, je pensais que la création d'anticorps capables d'altérer ces noyaux pouvait arrêter le développement du cancer.

Je fus aidé, dans ces tentatives de guérison du cancer, par le Docteur E. Laval et le Professeur E. Desmaret.

Le principe directeur de mes premières recherches était donc d'obtenir des anticorps antinucléaires. Pour les obtenir, j'injectais, en plusieurs fois, à des chèvres, à deux jours d'intervalle, une macération du

tissu cancéreux broyé dans de l'eau contenant 1 pour 1000 de carbonate de soude; ultérieurement, j'y ajoutai une macération dans l'eau distillée, puis une macération dans l'eau salée à 7, 5 pour 1000.

Les macérations étaient, avant injection, filtrées sur papier ou mousseline stérile. Le seizième et le dix-huitième jours après la dernière injection, on prélevait 200 à 300 centimètres cubes de sang veineux dont on retirait le sérum par centrifugation. Le sérum était ensuite injecté aux malades en commençant par une dose de 1 /10 de centimètre cube, pour continuer, plus tard, avec des doses de 2 centimètres cubes, 10 centimètres cubes, 20 centimètres cubes, espacées tous les trois jours.

Pensant que, pour chaque malade, il y avait une spécificité de la cellule, le sérum qui lui était injecté était préparé avec son cancer opéré au préalable. Ces tentatives de guérison n'ont été effectuées que sur des cancéreux en état d'évolution avancée. Les opérations ont été pratiquées par le Professeur Desmaret et les injections de sérum par le Docteur Laval. Cinq malades furent ainsi traitées, trois atteintes de cancer du sein, deux autres atteintes de cancer de l'utérus. Voici les résultats obtenus :

Malade n° 1. Femme âgée de 40 ans. Cancer de l'utérus. Il ne fut enlevé que la région du col, l'ablation totale étant déjà devenue impossible. La région enlevée servit à la préparation des macérations injectées à une chèvre.

Le sérum fut injecté comme il a été dit plus haut. Les premières injections ne déterminèrent pas de réaction sensible ni locale ni générale. A partir de la cinquième ou sixième injection, on constata une réaction locale faible (rougeur) qui s'accrut par la suite. Après les injections ultérieures, la peau devenait violacée sur une largeur égale à la paume de la main environ, et il s'y développait un œdème disparaissant au bout de vingt-quatre heures. Cette réaction était due, non pas spécialement à des produits anticancéreux, mais à l'injection répétée du sérum lui-même (phénomène d'Arthus). La malade fut ainsi traitée pendant deux mois. Les dernières injections déterminaient des symptômes généraux, congestion de la face, tachycardie, d'ailleurs peu accentués et très fugaces.

La malade vivait encore un an après, car le traitement a été répété sur elle, à ce moment, une deuxième fois.

Le traitement n'a pas paru influencer le développement de la tumeur

car elle a continué à évoluer, bien que lentement. Mais un résultat de plus remarquables a été obtenu. La malade, dont le facies était jaunâtre, cachectique, qui avait perdu l'appétit et ses forces en grande partie avant le début du traitement reprit, en apparence, un aspect normal. La face redevint rose, colorée, l'appétit et les forces reparurent. Un mois après, la malade paraissait transformée, ce qui faisait espérer un résultat favorable du côté de la tumeur. Celle-ci évolua peut-être un peu plus lentement mais continua à se développer. Un an après, la malade était redevenue cachectique. Un nouveau traitement eut encore un effet favorable bien que moins accentué que la première fois. Depuis, cette malade a été perdue de vue.

Malade n° 2. Femme âgée de 38 ans. Cancer utérin.

L'ablation totale est pratiquée. Les injections de sérum ne produisent qu'un effet insignifiant. Récidive rapide et mort au bout de trois mois.

Malade n° 3. Femme âgée de 62 ans, très obèse. Cancer du sein.

Ablation totale du cancer du sein seulement. La tumeur est déjà trop généralisée pour que les ganglions de l'aisselle puissent être enlevés.

Les injections de sérum sont faites exactement comme à la malade n° 1 et produisent les mêmes accidents; toutefois, les réactions anaphylactiques générales sont plus intenses aux dernières injections bien que très courtes.

L'action de ces injections sur la cachexie cancéreuse a été aussi favorable chez cette malade que chez la malade n° 1. La tumeur ganglionnaire de l'aisselle *paraît* avoir diminué un peu de volume. La malade, artérioscléreuse, est morte d'une hémorragie cérébrale après deux mois et demi de traitement, celui-ci touchant à sa fin.

Malade n° 4. Femme de 40 ans. Cancer du sein, tumeur ganglionnaire de l'aisselle, volumineuse, ganglions sus-claviculaires.

Au début du traitement, la malade a l'aspect cachectique. Les injections sont pratiquées comme aux autres malades, mais il est impossible de dépasser la dose de 5 centimètres cubes de sérum. On est même obligé de pratiquer des injections ne dépassant pas 1 à 3 centimètres cubes (dilués dans 20 centimètres cubes d'eau salée) en raison des réactions anaphylactiques locales et surtout générales, se produisant malgré la lenteur des injections.

On constate une action générale puissante dès la troisième semaine du

traitement. L'aspect cachectique disparaît totalement, la face et les muqueuses redeviennent fortement colorées, l'appétit et les forces reviennent. On n'a pas constaté, pendant quatre mois, d'augmentation de volume de la tumeur ganglionnaire axillaire, mais on a perçu nettement une augmentation de volume et de dureté des ganglions sus-claviculaires.

La malade, domestique, a pu reprendre son service et l'a continué pendant un an. Elle a été perdue de vue.

Malade n° 5. Femme de cinquante ans. Sarcome à foyers multiples du sein et de la région de la nuque.

C'est le cancer dont l'aspect est figuré aux photographies 1, 2, 3, planche 114. Le traitement a été appliqué par le Docteur Valleteau de Mouillac. Les injections ont eu une action favorable au début. Elles n'ont pas retardé sensiblement l'évolution. La cachexie a réapparu peu de temps après et la malade est morte six mois après l'application du traitement.

On peut donc apprécier l'effet du traitement de la façon suivante :

1° L'évolution de la tumeur n'est pas arrêtée. Elle ne paraît pas sensiblement influencée dans certains cas; dans d'autres elle paraît un peu retardée, sans qu'il y ait de certitude à ce sujet. Le traitement sérothérapique, au moins dans les conditions où nous l'avons pratiqué, est donc incapable d'arrêter l'évolution du cancer.

2° Le traitement a un effet manifeste sur l'état général des malades. Quand il est appliqué à des malades déjà en état de cachexie, il peut supprimer celle-ci, mais pour un certain temps seulement.

Quel est le mécanisme de cette action ?

Il diffère totalement du mécanisme supposé dans les idées directrices exposées plus haut. En effet, ce n'est pas une injection de nucléine des cellules cancéreuses qui est faite aux animaux pour provoquer la formation d'anticorps. On leur injecte simplement les éléments végétatifs, spores, zymospores et autres éléments bactériens *et une certaine quantité de la matière hyaline agglutinante de la moisissure cancérisante.*

Il a été exposé antérieurement que les anticorps n'existent pas, tout au moins ceux dont on a invoqué l'action jusqu'ici. Ce qui se développe, dans le sérum des animaux auxquels on inocule les éléments de la moisissure cancérisante, *c'est le pouvoir agglutinant* pour ces éléments.

Il est probable que c'est uniquement ce pouvoir agglutinant qui agit chez les malades cancéreux auxquels on injecte le sérum des animaux

préparés. Ce pouvoir agglutinant, que l'on confère aux malades, peut, en agglutinant les spores et zymospores, empêcher ou retarder leur diffusion, c'est-à-dire retarder l'extension de la tumeur.

Chez certains cancéreux cachectiques, on constate que le sang contient une quantité énorme de zymospores et que le sérum est souvent rosé, preuve de la destruction des globules sanguins par ces zymospores, probablement. On peut même pronostiquer la gravité de l'état du malade par l'appréciation de la quantité de zymospores que contient le sang. C'est chez ceux qui sont en période de cachexie finale que la quantité de zymospores devient la plus considérable et que la teinte rosée du sérum dénote l'hémolyse des globules sanguins. On conçoit donc que l'injection d'un produit qui agglutine les zymospores, état dans lequel elles perdent leur pouvoir fermentatif et hémolytique, puisse faire disparaître momentanément la cachexie. Il est vraisemblable que c'est là le mécanisme de la seule action qu'exerce le sérum des animaux préparés sur l'état général des malades cancéreux.

Nous arrivons ainsi à une confirmation expérimentale des conclusions que nous avons déjà tirées antérieurement. Le traitement sérothérapique peut avoir une action sur les phénomènes fermentatifs dus aux zymospores et sur le développement bactérien. Il est sans effet contre le développement mycélien. Or, c'est celui-ci qui constitue les tumeurs cancéreuses.

La connaissance de la nature du cancer, déviation de la forme végétative de la moisissure organique, exclut à priori tout essai de destruction du tissu cancéreux par l'action d'agents physiques ou par l'injection de substances chimiques dans l'organisme. Il est évident qu'on tuerait la moisissure organique normale, c'est-à-dire l'individu, en même temps que le tissu cancéreux.

Le danger d'extension du cancer par les spores et zymospores de la moisissure organique modifiée *crée l'obligation de l'opération très précoce*, seul traitement rationnel.

Quant aux essais futurs, la nature du cancer indique à quoi ils doivent tendre :

C'est à ramener à son type végétatif normal la moisissure organique modifiée dans son évolution.

Un seul procédé paraît, jusqu'ici, exercer un effet nettement favorable dans ce sens ; c'est l'application prolongée et répétée de la chaleur, aussi élevée que possible, aux tumeurs (50° env.). Ce traitement est malheureusement inapplicable à la plupart des tumeurs et notamment aux plus graves.

PNEUMONIE

Le pneumocoque est considéré comme l'agent de la pneumonie.

Les faits qui suivent montrent : 1° qu'il n'est vraisemblablement pas l'agent, mais seulement un témoin de cette maladie; 2° qu'il n'est pas un agent d'infection hétérogène, venu du milieu extérieur, mais un élément bactérien *né spontanément* dans l'organisme de l'homme et issu de sa moisissure organique spécifique.

La masse visqueuse, épaisse, de couleur jaune abricot, qui constitue le crachat du pneumonique et qui remplit les alvéoles et les fines bronches de la zone pneumonique contient, outre les pneumocoques et les leucocytes qu'on y a observés, des masses germinatives de diverses tailles en voie de germination et de la substance hyaline; la viscosité des crachats est due à cette dernière; une grosse partie de la masse du crachat est constituée par les masses germinatives et le mycélium qu'elles émettent.

La planche 201 montre des photographies de crachats de pneumoniques à un grossissement de 245 diamètres; les préparations dans lesquelles ces photographies ont été prises ont été faites par écrasement d'une parcelle de crachat entre deux lames qu'on fait glisser l'une sur l'autre, suivi de fixation par la chaleur et coloration par le dahlia. On y voit, outre des leucocytes normaux, des masses germinatives émettant des filaments mycéliens souvent très longs. Au début de leur développement, ces filaments sont le plus souvent terminés par une dilatation qui affecte l'aspect d'un trypanosome et qui en est effectivement un; il a déjà été indiqué, en effet, que le *Trypanosoma gambiense* est constitué par une dilatation terminale d'un filament mycélien développé par une masse germinative de la moisissure pathogène qui est l'agent de la maladie du sommeil (Pl. 9).

Le pneumocoque provient vraisemblablement de la segmentation de certains de ces filaments mycéliens.

Les masses germinatives de diverses formes (rondes et ovales) ont des tailles très variables (de 10 à 30 μ et plus). On observe en outre, dans les préparations, une masse considérable de spores de diverses grosseurs et de zymospores.

Ces divers éléments montrent que *toute la masse du crachat est constituée par une culture d'une moisissure en évolution.*

Effectivement, si l'on étale sur gélose sucrée la masse gélatineuse des crachats pneumoniques et si l'on conserve les cultures à la température de 20 à 24°, on les voit se recouvrir, du troisième au sixième jour, de la moisissure qui les constitue. Je n'ai observé qu'une seule moisissure, du type *Penicilium*, sur les cultures que j'ai faites, et cette moisissure a toujours été la même dans tous les cas de pneumonie lobaire. Elle est représentée dans la planche 202; les figures 1, 2, 3 se rapportent à un cas de pneumonie franche (soldat hospitalisé au Val de Grâce); les figures 4 et 5 à un autre cas de pneumonie traité à domicile.

L'examen de préparations de ce *Penicilium* permet de l'identifier facilement soit avec la forme *Penicilium* de la moisissure organique spécifique de l'homme (Pl. 174 et 175), soit avec la forme *Penicilium* obtenue par transformation des cultures de tuberculose humaine (Pl. 162 et 166), soit avec la forme *Penicilium* obtenue par culture du tissu cancéreux (Pl. 198 et 199); il a été exposé antérieurement que la moisissure qui constitue les lésions tuberculeuses ou les lésions cancéreuses est la moisissure organique spécifique de l'homme, modifiée dans sa forme et dans son évolution.

La lésion pneumonique est donc causée par la végétation d'une forme anormale, pathologique, de la moisissure organique de l'homme; la cause initiale qui détermine la pneumonie est donc celle qui provoque la transformation de la moisissure organique normale en une forme anormale qui végète d'une façon indépendante, comme la moisissure tuberculisante ou la moisissure cancérisante et comme toute moisissure hétérogène.

Cette cause est vraisemblablement, dans la plupart des cas, comme l'ont indiqué depuis longtemps les cliniciens, l'action du froid, *le refroidissement.* Le froid est, en effet, l'une des principales causes qui provoquent le changement de forme de la moisissure organique.

La cause initiale de la pneumonie n'est donc pas le pneumocoque et ne résulte pas d'une infection par cet agent, venue de l'extérieur. La pneumonie est spontanée, idiopathique. L'agent bactérien dont la présence est constante dans les lésions, le pneumocoque, naît spontanément dans la lésion par segmentation mycélienne de la moisissure organique et n'est qu'un témoin, non un agent causal, de l'affection. L'agent, dont le développement provoque les troubles de la pneumonie, est la forme anormale de la moisissure organique modifiée.

Ces faits expliquent :

1° Que le pneumocoque existe fréquemment dans la bouche et l'intestin de personnes saines et y soit inoffensif.

2° Que la pneumonie ne soit pas contagieuse, bien qu'un élément bactérien existe constamment dans les lésions pneumoniques.

3° Que la présence du pneumocoque se constate dans de nombreuses autres affections primitives de l'homme en dehors de la coexistence d'une pneumonie, par exemple dans les pleurésies, péricardites, endocardites, kératites, angines, péritonites..., etc., affections non contagieuses. Dans ces cas, comme dans la pneumonie, le pneumocoque naît spontanément dans l'organisme et est un élément de segmentation de la moisissure organique anormale végétant dans les lésions.

BACTERIUM COLI

J'ai fait l'étude du colibacille sur deux cultures d'origine humaine qui m'ont été fournies par le laboratoire de bactériologie de la Faculté de Médecine.

J'en ai obtenu assez rapidement la transformation *directe* en hyphomycète par des ensemencements sur viande, caséine et sur des lames de corps poreux (lame d'os stérilisé de 3 millimètres d'épaisseur, lame de terre poreuse), maintenues simplement humides par quelques gouttes de bouillon de bœuf peptoné glycosé mises en contact avec la face inférieure des lames.

Par ce procédé, je n'ai obtenu la transformation que sous la forme gonidienne *Citromyces* (Fig. 1 et 2, pl. 203).

La culture du *Citromyces*, une fois obtenue et repiquée sur gélose sucrée, y végète abondamment. Elle a conservé les caractères des cultures bactériennes du colibacille; et, d'autre part, le colibacille existe abondamment à la surface de la gélose où il est formé par la segmentation de filaments mycéliens du *Citromyces*.

Ensemencée sur gélose d'Endo, la culture du *Citromyces* la fait virer au rose.

La figure 3 est une photographie de préparation du *Citromyces* faite dans une région riche en éléments bactériens. On y voit, parmi les bacilles, des masses germinatives en voie de formation et d'autres rassemblées en amas qui constitueront des sclérotes du *Citromyces*.

Pour obtenir la transformation des cultures de colibacilles en moisissure du type *Penicilium*, j'ai inoculé les cultures au cobaye et cultivé la pulpe de ses organes sur gélose. Dès le troisième jour, le *Penicilium* apparaît dans les cultures (Fig. 4, 5, 6, 7, 8, pl. 203).

Cette forme *Penicilium* est identique à celle de la moisissure organique humaine (Pl. 174, 175) et à celle qu'on obtient par culture des tissus cancéreux (Pl. 196) ou par transformation des cultures de tuberculose.

La forme *Citromyces* est, d'autre part, identique à celle de la moisissure organique de l'homme (Pl. 176) et à celle que l'on obtient par culture des fragments de poumon tuberculeux (Fig. 2 à 6, pl. 173).

J'ai isolé la forme *Citromyces* dans une quinzaine de cas de tuberculose; parmi ces cultures, une douzaine faisaient virer au rose la gélose d'Endo; elles étaient très virulentes pour le cobaye qui succombait au bout de

dix à quinze jours après l'inoculation sous-cutanée et présentait une ulcération cutanée au point d'injection.

Je n'ai pas déterminé si les formes *Citromyces* ainsi obtenues dérivaient directement de la moisissure tuberculisante ou de la moisissure organique avoisinant les tubercules du fragment de poumon cultivé.

Il résulte de ces faits que le colibacille que l'on rencontre normalement dans la bouche et l'intestin de l'homme sain, et surtout le colibacille qui existe dans les lésions caractérisant de nombreuses affections de l'homme que l'on croit causées par cet élément bactérien, *provient de la segmentation mycélienne d'une forme anormale de la moisissure organique de l'homme*. Le colibacille est donc un témoin de la maladie et de la transformation de la moisissure organique spécifique, mais non sa cause initiale; c'est un élément né spontanément dans l'organisme et non un germe infectieux venu du milieu extérieur.

Ces faits impliquent que chaque espèce animale doit avoir une forme coli qui lui est propre et qui est liée à la moisissure organique spécifique; ces différentes espèces de coli doivent donc posséder des caractères qui les différencient. Les bactériologistes ont, en effet, constaté l'existence de plusieurs races de coli différant entre elles par les réactions chimiques qu'elles effectuent dans les milieux où on les cultive. J'ai constaté l'existence d'un coli du cheval et d'un coli du chien; je n'ai fait cette constatation qu'occasionnellement et n'ai pas cherché systématiquement à isoler les formes coli des diverses espèces animales; on doit les obtenir dans les cultures de la forme *Citromyces* de la moisissure organique de ces différentes espèces.

On doit donc conclure que les maladies de l'homme qui sont caractérisées par des lésions dans lesquelles végète uniquement un type bactérien de la forme coli sont, tout au moins dans la grande généralité des cas, des maladies autogènes spontanées de la moisissure organique spécifique. Il faut néanmoins admettre qu'un organisme peut être infecté par la moisissure organique d'une autre espèce animale et être envahi par la forme coli de la moisissure organique de cette espèce.

ACTINOMYCOSE

Elle serait due à une infection de l'organisme des animaux ou de l'homme par les spores d'une moisissure du type *Oospora :* l'*Actinomyces bovis* (ou *Nocardia).* Cette moisissure se rencontrerait dans la nature à la surface des épis des céréales où elle végéterait en saprophyte ou en parasite.

Des constatations que j'ai faites, il résulte que, tout au moins pour la culture de *Nocardia bovis* que j'ai étudiée, cette moisissure est une forme anormale de la moisissure organique du bœuf; c'est une forme végétative d'un type spécial, différant du type de la moisissure tuberculisante ou de la moisissure cancérisante.

Les cultures de *Nocardia bovis* qui ont servi à ces recherches sont des cultures sur gélose qui m'ont été fournies par le Professeur Legroux, de l'Institut Pasteur.

Ensemencées en matras de bouillon de veau peptoné et glycosé conservé à la température de 20 à 22°, ces cultures m'ont donné facilement un développement bactérien qui, après huit à dix jours, a formé un voile léger et fragile de couleur rougeâtre; ce voile, déposé sur une lame et examiné au microscope, montre son mycélium à longs filaments dont certaines branches sont terminées par des boules ou des masses ovales et d'autres par des groupes de stérigmates déjà très nets (Fig. 1, pl. 104). Ce voile, reporté sur gélose sucrée (maltose, glycose), a donné rapidement une forme *Penicilium* qui n'a pas atteint un développement complet (Fig. 2, 3, pl. 104).

Ce n'est que par des repiquages successifs de ce dernier que j'ai obtenu la forme parfaite qui est identique à la forme *Penicilium* de la moisissure organique du bœuf.

Les grains d'actinomycose du bœuf sont donc des colonies d'une forme végétative anormale de la moisissure organique du bœuf. La moisissure constituant ces grains a donc des relations spécifiques étroites avec la moisissure tuberculisante puisqu'elle a la même origine. Ceci explique qu'on ait constaté (Délearde) que les cultures de *Nocardia* filtrées déterminent de la fièvre chez les animaux tuberculeux et que la tuberculine injectée aux animaux porteurs d'actinomycose détermine la même réaction que si ces animaux étaient tuberculeux.

D'après ces faits, l'agent qui végète dans les grains d'actinomycose n'a donc rien de commun avec la moisissure du genre *Oospora* qui végète sur les épis des graminées. L'actinomycose est une maladie spontanée de l'animal et non une maladie contractée par contagion.

Il en résulte que le *Nocardia* du bœuf doit être spécifiquement différent du *Nocardia* de l'homme et qu'il existe, entre ces deux espèces, la même différence qui existe entre la moisissure tuberculisante humaine et la moisissure tuberculisante bovine.

VIBRION SEPTIQUE

Le vibrion septique est considéré comme l'agent de la gangrène gazeuse ou septicémie gangréneuse. On l'observe également dans les gangrènes consécutives à des traumatismes et même à la suite d'opérations chirurgicales pratiquées avec les précautions d'asepsie usuelles.

On indique comme habitat du vibrion septique la terre, la boue des rues, etc.

L'étude que j'ai faite du vibrion septique m'a conduit à la connaissance de deux de ses formes gonidiennes d'hyphomycètes dont l'une est caractéristique.

Je me suis servi, pour mes études de transformation, de cultures de vibrion septique anaérobie qui m'ont été fournies par le Professeur Legroux, de l'Institut Pasteur. On réalise facilement la transformation du vibrion en hyphomycète, en ensemençant, *en présence de l'air*, une culture anaérobie dans un matras de bouillon de veau peptoné glycosé conservé à la température ambiante (18° environ). Au bout de une à trois semaines, on constate la formation, dans le bouillon qui reste clair, de petites colonies de la grosseur d'une tête d'épingle, en suspension dans le liquide. Ces colonies reportées sur gélose sucrée ou sur carotte donnent rapidement la forme gonidienne caractéristique du vibrion septique photographiée dans les figures 1 et 2 de la planche 205. Dans le matras de bouillon, les petites colonies grossissent, deviennent confluentes et arrivent à donner naissance, à la surface du liquide, aux fructifications aériennes de l'hyphomycète; elles forment à la surface du liquide un tapis blanc, mamelonné, légèrement rosé qui, ultérieurement, prend une teinte plus foncée, rose rouille; il se forme à sa surface des gouttes de liquide clair, de couleur roussâtre, identiques à la sérosité qui s'écoule des tissus gangrenés chez l'animal.

On peut isoler des cultures du bacille tétanique une forme gonidienne identique à celle du vibrion septique ; mais cette forme se distingue de celle de ce dernier par les caractères de sa culture qui reste blanc crème, ne devient pas rose rouillé et sur laquelle ne se forment pas de gouttelettes de liquide roux.

Cette forme gonidienne du vibrion septique, que j'appelle *Corymbisporium*, possède des fructifications dans lesquelles les spores ont, avec leur pédicule plus ou moins long, la forme d'un battant de cloche

et sont disposées en grappes (Fig. 2, pl. 205). Les filaments mycéliens de la moisissure sont, sur une grande longueur, groupés en gros faisceaux parallèles (Fig. 1, pl. 205).

Pour obtenir la forme *Penicilium*, j'ai dû employer le procédé du passage de la culture par l'organisme du cobaye. Dès que l'animal inoculé a succombé, on cultive sur gélose la pulpe de ses organes, poumon, foie, rate; la forme *Penicilium* apparaît dès le troisième ou quatrième jour.

Au début je n'ai pu obtenir que la forme *Penicilium* rudimentaire représentée dans les figures 3, 4, 5, planche 205. Ultérieurement, j'ai obtenu la forme parfaite.

On recueille, en outre, dans les cultures :

1° Une forme gonidienne *Mucor* à longues hampes gonidiennes.

2° Une forme *Sterigmatocystis* à gonidiophores relativement courts, trapus.

3° Une forme *Aspergillus* à gonidiophores courts, trapus.

4° Une forme *Monostérigmate*.

Identification du vibrion septique.

L'identification du vibrion septique se fait avec sûreté par les six formes gonidiennes qui viennent d'être indiquées, et qui sont celles de la moisissure organique de la carotte.

Le vibrion septique est la culture bactérienne de la forme *Corymbisporium* de la carotte. On obtient facilement cette forme (Fig. 18, pl. 260) en cultivant sur gélose de la pulpe de carotte non souillée; la moisissure étant développée, on cultive ses spores en bouillon à 18-22°, pour la ramener à l'état bactérien. On constate ainsi que la culture obtenue est une culture typique de vibrion septique. Cette culture est très virulente, mais ne possède pas l'odeur des cultures anaérobies du vibrion septique; pour reproduire tous les caractères des cultures du vibrion septique, il est évident qu'il est nécessaire d'habituer la culture bactérienne de la forme *Corymbisporium* de la carotte à la raréfaction de l'oxygène.

La forme *Aspergillus* de la carotte donne également une culture bactérienne dont les éléments sont presque identiques à ceux des cultures de vibrion septique.

On obtient facilement les formes *Penicilium*, *Monostérigmate*, *Sterigmatocystis*, *Aspergillus*, *Mucor*, de la moisissure organique de la carotte, en cultivant sur gélose de la pulpe de la racine, ou la pulpe des organes

d'un cobaye inoculé avec du jus de carotte; l'examen de ces formes montre leur identité avec celles qui proviennent des cultures du vibrion septique.

La moisissure organique de la carotte étant également la source originelle des virus de la rage et de la scarlatine, les mêmes formes gonidiennes doivent se reproduire par la transformation du virus isolé des malades. C'est ce que démontre l'expérience ainsi qu'on le verra à l'étude de la rage et de la scarlatine. Par culture de la substance cérébrale d'un chien atteint de rage des rues, j'ai isolé la forme *Corymbisporium* de la carotte. Or, tous les organes de cet animal *étaient envahis par le vibrion septique.*

Ces divers résultats ont été obtenus trop tard pour pouvoir être appuyés par des photographies. Celles-ci seront produites dans une publication ultérieure.

TÉTANOS

Le bacille du tétanos existe dans la terre, dans la boue des rues, la vase, etc. On le considère comme anaérobie. Il se présente sous la forme soit d'un bâtonnet nu, soit d'un bâtonnet terminé par une spore (aspect en épingle).

Comme pour le vibrion septique, on peut obtenir facilement la transformation des cultures de tétanos en hyphomycètes de divers types gonidiens. L'un de ces types est caractéristique et représente vraisemblablement la forme même sous laquelle le tétanos végète dans les cultures anaérobies; ses fructifications constituent les bacilles en épingles (Fig. 1 et 2, pl. 206).

La nature de l'agent pathogène du tétanos a été déterminée par les études suivantes :

1° Etude morphologique des cultures.

On peut constater facilement l'origine immédiate et la nature du bacille du tétanos en examinant à un fort grossissement, après coloration, le dépôt du fond d'un tube de culture anaérobie âgée de quinze jours à un mois; le résultat d'une observation de ce genre a déjà été décrit et représenté (Fig. 2, pl. 2); on voit les bacilles en épingle encore fixés au mycélium qui leur donne naissance.

2° Transformation des cultures anaérobies du bacille tétanique en diverses formes gonidiennes de la moisissure tétanique.

J'ai obtenu diverses formes gonidiennes par les procédés suivants :

A. Une culture anaérobie de tétanos, que le Professeur Legroux, de l'Institut Pasteur, avait mise à ma disposition (tétanos M), est ensemencée en matras, à l'abri de l'air, dans un demi-litre de bouillon; quand la culture placée à l'étuve à 38° a fourni un dépôt abondant, on la répartit, après agitation, dans des tubes stériles de 60 centimètres cubes que l'on soumet à la centrifugation; le liquide clair est décanté et on ensemence le culot de centrifugation sur divers milieux solides, crottin stérile, viande de bœuf cuite et stérile, gélose sucrée, etc., en présence de

l'air. Sur ces trois milieux s'est développée la forme gonidienne caractéristique dont la photographie est représentée dans les figures 1 et 2 de la planche 207.

C'est une moisissure qui se présente sous la forme d'un gazon épais, serré, blanc de lait au début, puis crème, mamelonné, de 2 à 6 millimètres d'épaisseur; elle possède une forme gonidienne *Corymbisporium* identique à celle du vibrion septique (Fig. 2, pl. 205), mais diffère de cette dernière par le fait qu'elle ne passe pas à la couleur rose rouille vif et n'émet pas de gouttelettes roussâtres à sa surface [1].

Il est probable que c'est bien là une forme gonidienne caractéristique du tétanos, car des spores pédiculées semblables, en forme de massue, se retrouvent dans les cultures anaérobies de tétanos (Fig. 2, pl. 2). Un contrôle est cependant nécessaire pour la différencier nettement, par des transformations gonidiennes, de la forme *Corymbisporium* du vibrion septique.

B. J'ai obtenu la forme *Penicilium* par transformation directe de la toxine tétanique par le procédé suivant :

Une culture anaérobie de tétanos est filtrée sur fine bougie de porcelaine placée sur une fiole d'Erlenmeyer. La filtration terminée, l'appareil est maintenu intact sans déboucher la fiole, et conservé à la température ambiante (18°). Au bout d'une huitaine de jours, la face externe de la bougie se recouvre de petites colonies de *Penicilium*; repiqué sur gélose, celui-ci donne une culture abondante; la forme de ce *Penicilium* est représentée dans les figures 7, 8, 9, de la planche 207.

C. Le fond du tube de la culture totale anaérobie qui a servi à la transformation précédente (B) a été étalé sur gélose sucrée et le tube conservé à la température ambiante; au bout d'un mois environ, une colonie brun jaunâtre se développa sur la gélose; c'était une forme d'*Aspergillus* dont certaines fructifications étaient du type *Aspergillus* pur et d'autres identiques à celles qui sont représentées dans ces figures 4 et 5 de la planche 208. Repiquée sur un autre tube de gélose, cette colonie donna naissance à un gazon court, de couleur jaune d'œuf, qui gagna rapidement toute la surface de la gélose, puis se liquéfia; la culture présentait l'odeur puante caractéristique des cultures anaérobies de té-

1. J'ai obtenu le développement spontané d'une moisissure identique, présentant cette forme gonidienne caractéristique du tétanos, dans les cultures sur gélose du tissu dilacéré d'un léprome et dans une culture sur carotte de pulpe de tissu cancéreux du sein.

tanos; dans les repiquages successifs, cette odeur ne se reproduisit pas.

D. J'ai obtenu, par la voie indirecte, les formes *Penicilium* (Fig. 5, 6, pl. 207) et *Sterigmatocystis* (Fig. 3, 4, pl. 207) en cultivant sur gélose la pulpe des organes d'un cobaye tué par injection de culture tétanique totale anaérobie.

J'ai obtenu ultérieurement des photographies beaucoup plus nettes de la forme *Penicilium*, mais trop tard pour les insérer dans cet ouvrage. Elles paraîtront dans une autre publication.

Inoculées aux animaux, ces diverses formes végétatives ne confèrent pas le tétanos aux animaux; seules les cultures bactériennes anaérobies originales possèdent ce pouvoir qu'elles perdent dès que leur forme change.

3° Etude du tétanos spontané.

Le Docteur Valleteau de Mouillac, de Cherbourg, a eu l'occasion d'observer un cas de tétanos spontané aigu, non consécutif à une blessure, qui a provoqué la mort en trente-six ou quarante-huit heures chez un enfant de douze ans. Il m'a envoyé du sang prélevé douze heures avant la mort. Ce sang contenait une masse énorme d'éléments en végétation dont la représentation photographique est contenue dans la figure 1, planche 208. On y remarque des masses germinatives donnant naissance : l'une, H, à des spores en forme de clous K; l'autre, D, à un filament mycélien B, portant des spores courtement pédiculées, F, en voie de développement; des spores plus longuement pédiculées, ayant la forme caractéristique du bacille tétanique, sont nombreuses dans tous les points de la préparation (C). Cette figure montre que le bacille tétanique formé dans l'organisme est la spore pédiculée de la moisissure tétanisante développée sur des filaments mycéliens émanant de masses germinatives. Notons, ici, que les éléments figurés dans les traités de bactériologie comme des bacilles tétaniques, émettant des cils, sont de petites masses germinatives en voie de végétation et que les cils sont les filaments mycéliens, qu'elles émettent toujours. Les cils du vibrion septique et du bacille typhique sont de même nature.

Le sang du malade, ensemencé en bouillon de veau peptoné glycosé, donna naissance à une culture trouble, jaune d'œuf, à la surface de laquelle se développa un voile de moisissure de même couleur constitué par une forme rudimentaire d'*Aspergillus*, dont diverses fructifications

sont représentées figures 4, 5, 6, planche 208. Le mycélium, représenté figure 3, planche 208, présente un grand nombre de spores pédiculées en forme de clous et une quantité énorme de zymospores accolées contre les parois des filaments mycéliens.

Une partie de ce voile, reporté sur carotte, donna naissance à la même moisissure jaunâtre à poils courts, qui se liquéfia par place au bout de deux à trois semaines. Aux endroits liquéfiés se développa secondairement une deuxième moisissure poilue, blanc de neige, courte (1 à 2 millimètres de haut). Examinée, elle était constituée (Fig. 2, pl. 208) par de longs filaments rampants, grêles, portant latéralement des spores pédiculées, identiques à des bacilles tétaniques.

Une autre partie de ce voile, reportée d'autre part sur gélose, donna la même moisissure de couleur jaune d'œuf que la culture d'*Aspergillus* obtenue avec la culture bactérienne anaérobie de tétanos qui a servi aux transformations précédentes B et C; comme cette dernière culture, elle se liquéfia au bout de deux à trois semaines; reportant à nouveau sur gélose la matière crémeuse jaune résultant de cette liquéfaction, la forme *Penicilium* représentée dans les figures 7, 8, 9, 10, pl. 208, se développa sur elle.

Cette même matière crémeuse jaune, inoculée au cobaye, se montra très virulente; elle le tue en une douzaine de jours. La pulpe des organes des cobayes inoculés fut cultivée sur gélose.

La pulpe du poumon donna naissance à un *Penicilium* (Fig. 1, 2, 3, pl. 209) identique à celui qui se développa spontanément par transformation directe de cette matière crémeuse; sur la pulpe du foie se développa un *Mucor* du type *racemosus* représenté dans les figures 4 et 5, planche 209.

Afin de vérifier qu'il existe bien une liaison entre la forme *Penicilium* et la forme *Mucor*, cette dernière fut inoculée à huit cobayes qui succombèrent au bout de sept à vingt jours; la culture de la pulpe de leurs organes donna naissance, sans exception, à la forme *Penicilium* déjà obtenue deux fois par transformation directe et indirecte de la moisissure jaune; la forme *Penicilium* issue du *Mucor* est représentée dans les figures 6, 7, planche 209.

Nous devons donc conclure de ces faits concordants que, dans ce cas de tétanos spontané, il a été obtenu des formes gonidiennes identiques à celles qu'on obtient par transformation des cultures de tétanos.

4° Etude de la toxine tétanique.

Cette étude comprend trois séries de recherches :

La première concerne la transformation de la toxine fraîche en hyphomycètes par inoculation aux animaux et culture de la pulpe de leurs organes. La seconde a trait à l'évolution naturelle de la toxine tétanique, à sa transformation en culture aérobie et à la transformation spontanée de celle-ci en hyphomycète. La troisième a trait à la transformation indirecte des cultures aérobies de tétanos en hyphomycètes par passage dans l'organisme du cobaye.

Transformation de la toxine tétanique fraîche en hyphomycète par la voie indirecte.

La nature de la toxine tétanique a déjà été étudiée à une autre page (page 188). Il a été démontré dans cette étude que la toxine est constituée par les zymospores de la moisissure tétanique et que, quand on l'injecte aux animaux, ce n'est pas une intoxication que l'on détermine, mais le tétanos même, comme le fait la culture complète; les zymospores que contient la toxine sont en effet capables d'assurer la reproduction et la multiplication de la moisissure aussi bien que la culture complète non filtrée. La preuve décisive de cette affirmation réside dans le fait qu'en cultivant la pulpe des organes d'un cobaye mort après injection de toxine tétanique, on obtient la plupart des formes gonidiennes de la moisissure tétanique et, notamment, l'une des plus caractéristiques; celle qui est représentée dans les figures 1, 2, 3, 4, 5, de la planche 206, a précisément été obtenue par ce procédé. Des spores pédonculées, identiques aux bacilles tétaniques en épingle, forment les arborisations sporifères jeunes (Fig. 1, 2, 3); celles-ci complètement développées prennent l'aspect d'une arborisation fructifère de *Peronospora* (Fig. 4 et 5)[1].

Une culture de ce *Peronospora* s'est transformée spontanément en forme *Penicilium* en prenant une couleur d'abord brune puis verte; cette forme *Penicilium* est identique à celles qui ont été obtenues par d'autres moyens, cultures totales, tétanos spontané, etc.

En même temps que cette forme gonidienne, la culture des organes

1. Les figures 7 à 12 de la planche 206 se rapportent à d'autres maladies (Varicelle et fièvre typhoïde).

des animaux inoculés avec de la toxine fraîche permet d'obtenir la plupart des autres formes gonidiennes de la moisissure tétanique : *Penicilium*, *Aspergillus*, *Monostérigmate*, *Mucor*, etc.

Evolution naturelle de la toxine tétanique en culture aérobie. Transformation directe de celle-ci en hyphomycètes.

Il a été également démontré dans cette étude, faite avec de la toxine tétanique fraîchement filtrée que l'Institut Pasteur a mise à ma disposition, *que la toxine conservée au contact de l'air se développe et végète ;* les zymospores s'agglutinent en petites masses germinatives ; à un moment donné, celles-ci sont assez grosses pour développer la végétation mycélienne et bacillaire. La figure 6 de la planche 206 représente la forme de cette végétation mycélienne dans la toxine de l'Institut Pasteur; les bacilles ont perdu la forme du bacille tétanique typique; la culture, qui a pris une teinte jaunâtre, développe encore l'odeur fétide des cultures de tétanos, même dans un repiquage; mais, inoculée à un cobaye, elle ne provoque plus chez lui de phénomènes tétaniques nets; elle le tue en dix à douze jours sans que l'animal présente de raideur tétanique nette, si ce n'est peut-être au voisinage de la mort, moment où cette raideur cesse d'être caractéristique.

Cette culture aérobie de tétanos reportée sur gélose, s'y propage rapidement sous la forme d'une matière crémeuse, jaune, qui envahit toute la surface. Cette matière, raclée avec une spatule et ensemencée à nouveau en deux ou trois petits tas, s'est recouverte d'une moisissure brune, courte, qui a envahi tout le tube.

Examinée en diverses régions, cette moisissure était constituée :

En certains points, par de gros filaments mycéliens segmentés, portant quelques grosses chlamydospores, semblables aux premiers et gros filaments mycéliens qu'émet la pourriture brune de la pomme de terre (Fig. 1 à 5, pl. 147).

En d'autres, par une moisissure semblable ou à filaments mycéliens moins gros, émettant de fines branches portant des spores longues, souvent un peu arquées, mais petites, du type *Fusarium*, et analogues à celles que porte souvent le premier mycélium de la pourriture brune de la pomme de terre (Fig. 2, pl. 147).

Enfin, en certains points, la moisissure était en voie de passage à la forme *Penicilium* et émettait déjà des gonidiophores portant deux à trois stérigmates.

La moisissure développée sur la matière crémeuse issue de la culture aérobie de tétanos présente donc des caractères d'une moisissure précoce qui se développe sur la pourriture brune *(Phytophtora infestans)* de la pomme de terre. Ces moisissures, cultivées pour en obtenir un développement plus parfait, sont actuellement à l'étude.

Transformation indirecte des cultures aérobies de tétanos en hyphomycètes.

Ainsi, on peut facilement transformer une culture de tétanos anaérobie en une culture aérobie; mais celle-ci a perdu le pouvoir tétanisant. A l'aide de cette culture, j'ai pu obtenir différentes formes gonidiennes qui m'ont permis d'identifier la moisissure tétanique, c'est-à-dire de retrouver sa forme originelle.

Une culture aérobie fut inoculée à un lot de cobayes et la pulpe de leurs organes cultivée après la mort. Sur ces cultures se développèrent, outre les formes gonidiennes déjà obtenues précédemment, trois nouvelles formes : 1° une forme très particulière, identique à celle qui est représentée dans la figure 5, planche 146, et que je classe dans le type *Verticilium;* 2° le Verticilium alboatrum ou solani; 3° une forme *Mucor*, identique à celle qui est représentée dans la figure 5, planche 149; 4° une forme *Monostérigmate* identique à celle que j'obtins dans l'étude de la variole et de la fièvre aphteuse (Fig. 13, 14, 15, pl. 271, et fig. 1, pl. 275).

J'avais ainsi à ma disposition, pour aborder l'étude d'identification de la moisissure tétanique, huit formes gonidiennes différentes :

1° Une forme du type *Corymbisporium.*
2° Une forme du type *Peronospora.*
3° Une forme *Monosterigmate.*
4° Deux formes du type *Verticilium.*
5° Une forme *Mucor.*
6° Une forme *Aspergillus.*
7° Une forme *Penicilium.*

Identification de la moisissure tétanique.

Cette identification ne fut pas réalisée d'un seul coup. Voici les éléments qui y contribuèrent progressivement :

J'avais constaté depuis longtemps que la forme *Penicilium* de la pomme de terre, ramenée à la forme bactérienne par culture sur bouillon, donne naissance à de nombreux bacilles en forme d'épingle, analogues au bacille tétanique.

Dès que j'eus obtenu la forme *Penicilium* de la moisissure tétanique, je cherchai à l'identifier avec l'une des nombreuses espèces que je possédais sous cette forme gonidienne. Je constatai dès ce moment que c'était la forme *Penicilium* de la pomme de terre qui réalisait l'identité.

L'identification devint à peu près certaine quand j'eus obtenu la forme *Verticilium* de la moisissure tétanique identique à la forme *Verticilium* de la pomme de terre représentée dans la figure 5, planche 146 et une deuxième forme très caractéristique qui était le *Verticilium alboatrum* ou *V. solani.* A ce moment, ayant déjà isolé les formes *Monostérigmate* et *Mucor* de la moisissure tétanique, je les comparai et les reconnus identiques à celles de la pomme de terre que je possédais également. Je reconnus aussi une identité complète entre toutes ces formes gonidiennes de la moisissure tétanique et celles de la vaccine, de la variole et de la fièvre aphteuse, maladies causées par la moisissure organique de la pomme de terre.

Il restait à établir l'identité entre la forme *Peronospora* du tétanos et celle de la pomme de terre. Les gonidies de la forme *Peronospora* du tétanos ressemblent beaucoup aux gonidies ovales du *Phytophtora infestans*, mais en diffèrent cependant par leur pédicule. J'ai réussi à obtenir la forme *Peronospora* parfaite de la pomme de terre par culture des organes d'un cobaye inoculé avec la pulpe de tubercule. Je constatai que cette forme, identique à celle du *Peronospora* obtenue par culture directe du *Trichophyton cratériforme* sur jaune d'œuf (Fig. 1, pl. 301 *bis)* et qui se confond avec le *Botrytis cinerea*, présentait de tels points communs avec le *Peronospora* du tétanos, qu'il y avait lieu de les considérer comme deux aspects différents du même *Peronospora.* Le passage du *Peronospora* du tétanos à la forme parfaite est à l'étude.

Mais il existait un autre moyen excellent pour contrôler l'exactitude

de l'identification; c'est la comparaison des formes bactériennes. Ce contrôle devait comprendre deux opérations.

1° La transformation des cultures anaérobies du tétanos en des formes bactériennes différentes du bacille tétanique en épingle, et la comparaison de ces formes avec celles de la moisissure organique de la pomme de terre; à cet effet, on réalise la transformation par un procédé identique pour les deux moisissures; on inocule deux cobayes, l'un avec une culture tétanique ou avec sa toxine, et l'autre avec une émulsion de pulpe de pomme de terre prélevée avec soin au centre d'un tubercule[1]. La pulpe des organes des animaux est cultivée sur gélose. Il se développe toujours, dans plusieurs tubes, une culture bactérienne de l'agent pathogène inoculé qui s'étend vers le bas de la région ensemencée et jusqu'au fond des tubes. On compare les formes bactériennes de ces cultures, et on les ensemence en bouillon pour comparer également les formes bactériennes qui y apparaissent. On retrouve ainsi les mêmes formes dans les deux cas. L'identification se poursuit donc jusque dans les formes bactériennes.

2° La transformation des cultures bactériennes de la moisissure organique de la pomme de terre en culture anaérobie de tétanos. Cette étude est actuellement en cours en vue d'obtenir des cultures anaérobies possédant le bacille tétanique en épingle et le pouvoir tétanisant, soit directement au moyen de pulpe de tubercules, soit par transformation, par le procédé de Kitazato, de cultures bactériennes aérobies déjà issues de cette pulpe.

Il y a certitude d'obtenir cette culture, car elle se développe naturellement dans les tubercules : c'est la culture qui détermine la fermentation butyrique dans les tubercules en voie de pourriture. Examinant le jus de pourriture d'un tubercule présentant cette fermentation, on y trouve de nombreux bacilles tétaniques et des bacilles en forme de battant de cloches comme certaines formes du vibrion septique. Cette fermentation butyrique de la pomme de terre a été attribuée au *Bacillus amylobacter* ou au *Bacillus solaniperda*. En réalité elle est déterminée par une forme bactérienne de la moisissure organique de la pomme de terre qui prend ce caractère fermentatif, parce qu'elle se développe dans une région du tubercule sensiblement privée d'oxygène.

En résumé, l'identité des formes gonidiennes obtenues par transfor-

1. Ou avec les spores de la forme *Aspergillus* de la pomme de terre.

mation des cultures de tétanos et des formes gonidiennes de la moisissure organique de la pomme de terre, l'identité des formes bactériennes de ces deux moisissures constituent un faisceau de preuves qui permet de conclure avec certitude que le tétanos est provoqué par une forme bactérienne de la moisissure organique de la pomme de terre.

Conséquences de l'identification de la moisissure tétanique.

Pour réaliser l'identification de la moisissure tétanique, j'ai dû accumuler de multiples preuves, parce que je me refusais à admettre que la moisissure organique de la pomme de terre, qui avait déjà été déterminée comme étant la source originelle des agents pathogènes de la vaccine, de la variole et de la fièvre aphteuse, put être en même temps celle de l'agent pathogène du tétanos.

Cette identification, qui ne peut faire aucun doute maintenant, nous donne l'explication des phénomènes suivants restés inexpliqués :

1° On a constaté que l'injection hypodermique de liquides aseptiques peut provoquer le tétanos. On a dû en conclure que les spores du tétanos existent, à l'état latent, dans l'organisme de l'homme. Ces spores existent bien. En effet, le tétanos est une forme bactérienne de la moisissure organique de la pomme de terre; tout individu qui a subi la vaccination antivariolique, ou qui a contracté la variole, est atteint d'une mycose de longue durée persistant aussi longtemps que l'état vaccinal et constituée par la végétation de la moisissure organique de la pomme de terre. Une injection hypodermique aseptique peut déterminer le tétanos si elle désorganise et met en suspension, dans le liquide injecté, des éléments sporifères de la moisissure vaccinale susceptibles de donner naissance, par transformation, à une culture tétanique.

2° La même explication s'applique au tétanos traumatique et au tétanos spontané; ce dernier peut s'expliquer par une poussée végétative de la moisissure vaccinale; cependant il est possible également qu'il puisse être provoqué par infection par la pomme de terre et même par ingestion de pommes de terre cuites, fermentées ou non après la cuisson.

D'après ces faits, il n'est pas certain que le tétanos consécutif à une plaie profonde et anfractueuse (plaies de guerre et autres) provienne d'une infection externe; il peut provenir des éléments de la moisissure vaccinale détachés de leurs connexions et passant en état d'évolution bactérienne active.

Comme suite naturelle de ces faits, il est procédé actuellement à une étude des points suivants :

1° La vaccine antivariolique confère-t-elle la protection contre le tétanos ? Le fait du développement spontané du tétanos par injection d'un liquide aseptique indique que cette protection ne doit pas exister et qu'il paraît plutôt que c'est la présence de la moisissure vaccinale qui confère au sujet l'aptitude de contracter le tétanos. Ces faits sont actuellement en cours d'étude.

2° Une injection de sérum antitétanique immunise-t-elle contre la moisissure vaccinale ?

LÈPRE

L'agent pathogène de la lèpre est le bacille de Hansen. En réalité, ce bacille n'est que l'un des éléments de l'agent pathogène qui est une moisissure dont la végétation dans l'organisme constitue, en certains points, des nodules appelés lépromes.

En raison de la difficulté d'obtenir des lépromes, je n'ai pas pu, jusqu'ici, faire une étude complète poussée jusqu'à l'identification de la moisissure qui cause la lèpre.

La figure 1, planche 210, montre la végétation de la moisissure pathogène dans un léprome de l'avant-bras de la grosseur d'une petite noisette, prélevé par biopsie sur une femme de couleur de la Martinique. Le mycélium porte des fructifications en boules pédiculées très apparentes. Le léprome étant isolé du tissu conjonctif avoisinant, puis dilacéré et broyé, sa pulpe est cultivée sur carotte et sur gélose. Sur tous les tubes de culture j'ai obtenu la même moisissure, de couleur vert bleu, de la forme *Penicilium*. Le mycélium qui végète à la surface de la carotte émet des filaments fins, grêles, dont la segmentation forme les bacilles de Hansen qu'on observe dans leur intrication (en haut de la figure 2); les plus gros filaments mycéliens portent des fructifications en boules pédiculées semblables à celles qu'on observe dans le léprome même; la présence de ces mêmes fructifications en boules dans la moisissure qui se développe sous la forme *Penicilium* indique que, vraisemblablement, la moisissure qui constitue le léprome végète sous la forme *Penicilium* rudimentaire, les groupes de stérigmates restant sous la forme de boules et ne parvenant pas à leur développement complet.

La forme *Penicilium* complètement développée est représentée dans les figures 3 et 4, planche 210. Je n'ai pas encore réalisé une étude suffisante de ce *Penicilium* pour l'identifier et en déterminer l'origine.

MORVE

J'ai étudié la morve à l'aide de deux cultures dénommées morve L et morve V, qui m'ont été fournies par le Professeur Legroux de l'Institut Pasteur.

La culture de morve L repiquée sur divers milieux solides s'est transformée spontanément, sur jaune d'œuf, en la forme *Penicilium* représentée figure 1, planche 211.

La culture de morve V traitée de la même manière a donné naissance, sur carotte seulement, à la forme *Aspergillus* représentée figure 2, planche 211. Pour obtenir la forme *Penicilium*, j'ai dû m'adresser au procédé de transformation indirecte par passage dans l'organisme du cobaye. La pulpe des organes (poumon, foie, rate) d'un cobaye inoculé avec la culture de morve V étant cultivée sur gélose, la forme *Penicilium* s'est développée sur tous les tubes. Les figures 3 à 7 représentent cette forme *Penicilium* développée sur la pulpe de la rate; cette forme est identique à celle déjà obtenue (Fig. 1) par transformation de la culture de morve L.

Ces formes gonidiennes n'ont pas encore été identifiées.

DIPHTÉRIE

Le bacille diphtérique n'est que l'un des éléments (élément de segmentation mycélienne) de la moisissure qui constitue l'agent pathogène réel de la maladie. Cette moisissure peut être isolée facilement sous plusieurs formes gonidiennes; l'étude de celles-ci conduit à la connaissance de la source originelle du virus diphtérique; la moisissure pathogène se révèle comme étant, par différents caractères, la moisissure organique de l'orge.

La première culture de diphtérie dont j'ai étudié le développement m'a été fournie par le Professeur Bezançon; elle provenait de l'Institut Pasteur et était dénommée : culture Weiss-Martin. Cette culture, faite par piqûre sur gélose, était âgée d'un mois et présentait à la surface de celle-ci un très léger duvet blanchâtre constitué par la moisissure du type *Citromyces* représentée dans les figures 2, 3, et 5, planche 212; repiquée sur gélose, elle se développa sous la même forme gonidienne (Fig. 1, 4, planche 212). Le mycélium de cette moisissure se montrait formé d'éléments identiques à des bacilles diphtériques pourvus de granulations polaires et placés bout à bout (Fig. 2, pl. 212), les filaments mycéliens se segmentant par scission au milieu des espaces fortement colorés en bleu (persistance de protoplasme basophile à ce niveau; coloration noire sur la figure); chaque élément détaché possède, à ses deux extrémités, une petite masse de protoplasme basophile qui se met en boule et constitue une granulation polaire.

Cette origine mycélienne des bacilles est d'autre part démontrée dans l'étude qui a été faite du développement de la toxine diphtérique et de son retour à la culture bactérienne normale. Au cours de ce développement la formation des bacilles par segmentation mycélienne a été exposée. La figure 7, planche 116, montre un filament mycélien formé d'éléments bacillaires prêts à se désagréger dans ce filament; chaque segment qui, une fois libre, sera un bacille, possède déjà ses deux globules polaires formés.

La fausse membrane diphtérique est constituée par la moisissure pathogène développée soit sous la forme *Citromyces*, soit sous la forme *Penicilium* rudimentaire. En examinant au microscope des fragments de fausse membrane dissociés sur une lame et colorés au dahlia, on aperçoit de nombreux filaments mycéliens, des masses germinatives et de

grosses boules sphériques assez rares dans lesquelles on distingue très nettement les quatre ou cinq stérigmates du *Citromyces* déjà formés.

Dans la suite, j'ai obtenu la moisissure diphtérique sous plusieurs formes gonidiennes par les procédés suivants :

1° Par culture directe de fausses membranes diphtériques broyées et étalées sur gélose sucrée. J'ai ainsi cultivé une dizaine de fausses membranes qui ont toutes donné naissance à la forme *Citromyces* ou à la forme *Penicilium;* ainsi, l'une d'elles a donné la forme *Citromyces* représentée dans les figures 6, 7, 8, de la planche 212; une deuxième a donné la forme *Penicilium* et la forme *Monostérigmate* (Fig. 1, 2, pl. 213); une troisième a donné la forme *Penicilium* des figures 3, 4, 5, planche 213; une quatrième a donné la forme *Penicilium* représentée dans les figures 1, 2, 4, 6, 7, 8, 10 de la planche 214; les figures 3, 5, 9, 10, 11 de la même planche 214, représentent la forme *Penicilium* obtenue par transformation directe d'une culture de diphtérie provenant de l'Institut Pasteur.

2° Par transformation directe de cultures de bacille diphtérique. Une culture de bacille diphtérique (de préférence sur gélose) est étalée sur divers milieux solides humides, jaune d'œuf, viande, caséine, etc.; au bout d'un temps variable, pouvant dépasser un mois, elle arrive toujours à se transformer, sur l'un des milieux, en moisissure aérienne. Les figures 3, 5, 9, 10, 11, planche 214, représentent la forme *Penicilium*, développée sur des fragments de viande de bœuf cuits, d'une culture de diphtérie sur gélose mise à ma disposition par l'Institut Pasteur. Cette forme est identique à celles que l'on obtient par culture de fausses membranes (Fig. 1, 2, 4, 6, 7, 8, 10, planche 214).

3° Par inoculation de cultures de diphtérie au cobaye et culture sur gélose de la pulpe des organes de l'animal après la mort. On obtient ainsi sur la pulpe des organes, dès le troisième ou quatrième jour, une forme *Penicilium* identique à celles des planches 213, 214 et 215.

4° Par inoculation de toxine diphtérique au cobaye et culture de la pulpe de ses organes sur gélose. Je mentionne ici ce procédé parce que, outre la forme *Penicilium* de la moisissure diphtérique qu'il permet d'obtenir, il démontre que l'inoculation de la toxine diphtérique aux animaux ne produit pas une intoxication par un produit soluble qui serait sécrété par le bacille, mais détermine la diphtérie même et le développement de la moisissure diphtérique, tout comme le fait une culture complète, totale, du bacille.

Par culture de la pulpe des organes du cobaye mort après injection de toxine diphtérique, j'ai obtenu :

1° Le type le plus complet de la forme *Penicilium* de la moisissure diphtérique (Fig. 1 à 10, pl. 215).

2° Une autre moisissure de couleur ocre brun clair, présentant un type gonidien qui, sur certains filaments, présente le type *Monostérigmate*, et, sur d'autres, des formes qui semblent évoluer au type *Acaulium* ou *Penicilium brevicaule* (Fig. 11, 12, pl. 215). Il sera question plus loin de cette moisissure.

Voici donc obtenues et connues quelques-unes des différentes formes gonidiennes que peut prendre la moisissure diphtérique : formes *Citromyces*, *Penicilium*, *Monostérigmate*, cette dernière sous deux types ou aspects différents.

Identification de la moisissure diphtérique ou recherche de la source du virus diphtérique.

Cette recherche d'identification dut être poursuivie parallèlement avec celle de trois autres moisissures pathogènes, celles du paratyphus (Para A et B) et du typhus exanthématique, parce que les formes *Penicilium* de ces trois moisissures paraissaient correspondre à celles de la forme *Penicilium* de la moisissure organique du groupe de plantes alimentaires des céréales ; la recherche se localisa en premier lieu entre les moisissures organiques du blé, de l'orge, du seigle et de l'avoine.

Les formes gonidiennes et les formes bactériennes de la moisissure organique de l'avoine permirent de l'identifier assez facilement au typhus exanthématique.

L'identification des moisissures diphtérique et paratyphiques fut donc ramenée à une comparaison avec les moisissures organiques du blé, de l'orge et du seigle.

La recherche d'identification consiste :

1° Dans la comparaison des formes gonidiennes des moisissures diphtérique et paratyphiques A et B avec celles de la moisissure organique du blé, de l'orge et du seigle.

2° Dans la comparaison des caractères morphologiques des cultures bactériennes du blé, de l'orge et du seigle avec des cultures de bacilles diphtériques et de paratyphique B.

3° En une étude de l'action des cultures bactériennes du blé, de l'orge et du seigle sur les animaux inoculés.

1° Comparaison des formes gonidiennes des moisissures diphtérique et paratyphiques avec celles de la moisissure organique du blé, de l'orge et du seigle.

J'avais déjà obtenu diverses formes gonidiennes de la moisissure organique du blé, de l'orge et du seigle, à l'occasion de l'étude des maladies qui atteignent ces céréales. Ces formes gonidiennes ont été obtenues : pour le blé, par culture sur gélose, soit de spores de grains de blé carié ou de jeunes pousses de blé aseptiques réduites en pulpe[1], soit de la pulpe des organes d'un cobaye inoculé avec des spores de grains cariés ou avec la pulpe de jeunes feuilles; pour le seigle, par culture sur gélose de grains de seigle réduits en pulpe humide ou de la pulpe des organes d'un cobaye inoculé avec cette pulpe; pour l'orge, par culture sur gélose de spores d'*Ustilago hordei* ou de pulpes de jeunes feuilles d'orge aseptiques. Par ces procédés, on obtient facilement différentes formes gonidiennes; celles du blé et de l'orge ont déjà été décrites à propos des maladies de ces végétaux.

Les planches 216 et 217 contiennent divers types de la forme *Penicilium* de la moisissure organique du blé, la planche 218, ceux de la moisissure organique de l'orge, et la planche 219 ceux de la moisissure organique du seigle. Il est nécessaire, pour cette étude d'identification, de comparer chacune des figures des planches 214 et 215 (forme *Penicilium* de la moisissure diphtérique) aux figures des planches 216, 217, 218, 219. En outre, les figures de ces dernières planches doivent être comparées à celles de la planche 222 (forme *Penicilium* obtenue par transformation des cultures bactériennes de paratyphique B).

De cette comparaison, il résulte :

1° Que les formes *Penicilium* de la moisissure organique de l'orge et du blé, très voisines et d'une différenciation délicate, présentent une ressemblance frappante avec la forme *Penicilium* de la moisissure diphtérique. Cette ressemblance se poursuit jusque dans certaines formes élémentaires présentant un aspect particulier (Fig. 9, 10, pl. 216, blé;

1. Pour les obtenir on ensemence des grains de blé ou d'autres céréales sous cloche stérile dans du sable humide stérile, et on maintient la culture humide à 22-24°.

fig. 6 et 7, pl. 161, orge ; fig. 3, 4, 5, pl. 213, fig. 1, pl. 214, diphtérie).

2° Que la forme *Penicilium* de la moisissure organique du seigle, bien que présentant certains types analogues à ceux de la forme *Penicilium* de la moisissure diphtérique (Fig. 15, 16, pl. 219), se rapproche beaucoup plus de celle de la moisissure paratyphique B. Comparer par exemple à cet égard les figures 1, 2, 3, 4, 5, planche 219 (seigle) aux figures 1, 2, 3, 4, 5, planche 222 (paratyphique B) ; les figures 16 et 17, planche 219 (seigle) à la figure 6, planche 222 (diphtérie).

La recherche d'identification de la moisissure diphtérique est donc localisée au blé et à l'orge. Certains types rudimentaires du *Penicilium* de l'orge (Fig. 7, pl. 161), que j'ai retrouvés identiques dans une culture obtenue par transformation d'une culture bactérienne de diphtérie, m'ont indiqué que c'est vers l'orge que devait s'orienter l'identification.

La culture des organes d'un cobaye inoculé avec de la toxine diphtérique (équivalant à l'inoculation de la culture complète), a donné naissance à une moisissure de couleur ocre, de forme gonidienne *Monostérigmate* (évoluant à une forme plus compliquée) (Fig. 11, 12, pl. 215), parfaitement identique à une moisissure de même couleur ocre et de même forme gonidienne appartenant à la moisissure organique de l'orge (Fig. 3, 4, pl. 161).

L'identification de la moisissure diphtérique avec la moisissure organique de l'orge est donc établie par cette dernière forme gonidienne; cette identification est confirmée par la comparaison des formes bactériennes et de l'action pathogène respectives des cultures du blé et de l'orge.

2° Comparaison des formes bactériennes de la moisissure diphtérique avec les formes bactériennes de la moisissure organique du blé, de l'orge et du seigle.

On obtient facilement les cultures bactériennes de la moisissure organique des diverses espèces de céréales en ensemençant du bouillon peptoné et glycosé avec un peu de pulpe de jeunes pousses aseptiques, ou avec le liquide opalescent obtenu en broyant dans l'eau une parcelle prélevée aseptiquement dans l'intérieur d'un grain; l'expérience montre qu'en flambant rapidement un grain de céréale à la flamme et le plongeant immédiatement dans un peu d'eau froide où on le broie, l'ensemencement du liquide obtenu donne aussi bien une culture bactérienne pure.

La planche 220 contient, dans les figures 7, 8, 9, 10, 11, les photographies de différents aspects d'une culture diphtérique reconstituée par développement spontané, à la température ambiante, de toxine diphtérique provenant de l'Institut Pasteur. Dans ces diverses formes on remarque que la culture peut renfermer, outre des bacilles longs et courts habituels, une forme bacillaire plus large, dont deux éléments sont visibles vers le centre de la figure 9. Notons, en passant, un fait important : en examinant à la loupe les amas bactériens des figures 7 et 9, planche 220, et ceux de la figure 5, planche 221 (orge), on distingue assez nettement entre les éléments bacillaires les filaments de substance hyaline (agglutinine ou fibrine bactérienne) qui les agglutine, comme la fibrine du sang le fait pour les hématies.

Dans la même planche 220, les figures 1 à 6 contiennent les photographies de diverses formes bactériennes de la moisissure organique du blé. On voit, d'après ces figures, que ces formes présentent quelques caractères communs avec celles des bacilles diphtériques. Il existe des formes longues et des formes courtes et on peut constater la forme bacillaire large (Fig. 2).

Dans la planche 221, les figures 5 à 10 contiennent les photographies des formes bactériennes de la moisissure organique de l'orge. Ces formes sont morphologiquement et parfaitement semblables à celles des bacilles diphtériques; il existe des formes longues et des formes courtes : les bacilles sont pourvus de deux globules polaires comme le bacille diphtérique. On peut, d'autre part, obtenir la culture bactérienne de l'orge en cultivant en bouillon la diastase de l'orge germé. Les figures 11 et 12 sont des photographies de cultures de quatre jours ainsi obtenues; on y remarque, outre les formes bactériennes des cultures précédentes, la forme bacillaire large déjà constatée dans les cultures diphtériques (Fig. 9, pl. 220).

Les cultures bactériennes de la moisissure organique du seigle (Fig. 1, 2, 3, 4, pl. 221) se distinguent par la présence, au moins dans les cultures en bouillon âgées de dix à vingt jours, de coecobacilles pourvus de globules bipolaires (Fig. 4); les premiers jours, les cultures contiennent de longs filaments mycéliens en voie de segmentation bacillaire. On y constate, vers le troisième ou quatrième jour, des masses ovales (Fig. 3) analogues à des cellules de levure qui paraissent formées par voie d'agglomération et peuvent se multiplier par bourgeonnement; elles sont formées, au début (quand elles naissent par agglomération), par une masse

hyaloplasmique dans laquelle se constitue un noyau basophile par adjonction du protoplasme basophile des éléments bacillaires qui viennent se fondre dans la masse. Quand on crée les cultures bactériennes du seigle par ensemencement de pulpe de tissu de la plante ou du grain, on peut obtenir d'emblée une culture totalement formée de ces masses.

Ces différents caractères, notamment la présence de coccobacilles bipolaires de forme spéciale, différencient nettement les cultures de la moisissure organique du seigle des cultures du bacille diphtérique.

Cette élimination du seigle, dans la comparaison actuelle et l'identité parfaite des formes bactériennes de la culture de l'orge avec celles de la culture diphtérique, nous amènent donc à dire que la moisissure diphtérique est une forme végétative de la moisissure organique de l'orge.

3° Action pathogène des cultures bactériennes du blé et de l'orge.

Les deux cultures de blé et d'orge étant inoculées respectivement à deux cobayes à la même dose de un demi à un centimètre cube et demi, une différence immédiate apparaît. La culture bactérienne de l'orge est beaucoup plus virulente que celle du blé; celle de l'orge tue le cobaye en un à trois jours, celle du blé en six à douze jours.

Mais ce sont surtout les lésions caractéristiques provoquées par la culture de l'orge qui l'identifient définitivement à la culture diphtérique; on constate la congestion des viscères intestinaux, une congestion d'intensité variable des capsules surrénales; elles présentent généralement des foyers hémorragiques; quelquefois, la congestion est très violente; on constate, en plus, des lésions congestives pulmonaires et, souvent, un léger épanchement pleural et péritonéal.

L'identification de la moisissure diphtérique avec la moisissure organique de l'orge, ainsi opérée à la fois par la comparaison des formes gonidiennes, des formes bactériennes et de l'action pathogène des cultures, devient donc certaine : l'orge est la source originelle de la diphtérie.

Les cultures bactériennes de la moisissure organique de l'orge existent donc sur le sol et dans le fumier des étables dans lesquelles la paille d'orge sert de litière aux animaux, car la paille d'orge, bien que sèche, conserve, vivants, les éléments reproducteurs de la moisissure organique du végétal. Le lait, étant presque toujours contaminé par le fumier d'étable, l'est donc fréquemment par du fumier contenant la culture de la moisissure organique de l'orge, c'est-à-dire la culture diphtérique.

La farine d'orge contient, vivants, les éléments reproducteurs de la moisissure organique, c'est-à-dire des éléments nécessaires à la naissance d'une culture diphtérique. Il suffit de piler dans un mortier un grain d'orge flambé et d'émulsionner un peu de la farine obtenue dans du bouillon conservé à 20-24°, pour obtenir la culture bactérienne.

Il faut donc en premier lieu, pour supprimer la diphtérie ou en diminuer le nombre des cas, supprimer la farine d'orge de l'alimentation des enfants et supprimer l'emploi de la paille d'orge comme litière dans les écuries des vaches laitières.

Notons également que la diastase de l'orge germé contient les éléments reproducteurs d'une culture diphtérique et développe celle-ci sous la forme bacillaire en un à trois jours quand elle est incluse dans un milieu nutritif convenable.

La levure de bière, tout au moins celle que j'ai étudiée, est aussi une forme végétative de la moisissure organique de l'orge.

PARATYPHUS B

Les cultures de paratyphus B que j'ai étudiées ont été mises à ma disposition par l'Institut Pasteur (Professeur Legroux).

J'ai opéré la transformation des cultures de paratyphus B par voie indirecte, c'est-à-dire inoculation au cobaye et culture de la pulpe de ses organes. Je n'ai obtenu ainsi que la forme *Penicilium* représentée dans la planche 222. Mais cette forme *Penicilium* présente une telle identité avec celle de la moisissure organique du seigle (Pl. 219) que je n'ai pas hésité à conclure que le seigle est la source originelle du paratyphus B.

Une comparaison soigneuse des figures des planches 222 (paratyphus B) et 219 (seigle) montrera la ressemblance frappante des deux formes *Penicilium*.

Les formes bactériennes des premières cultures obtenues directement par ensemencement d'un grain de seigle broyé peuvent paraître différentes, au premier abord, des formes bactériennes paratyphiques. Cette différence disparaît dans une culture bactérienne de seigle obtenue par passage dans l'organisme du cobaye. On inocule à un cobaye, soit la culture obtenue directement par ensemencement d'un grain de seigle pilé, soit ce grain pilé lui-même émulsionné dans l'eau. Après la mort de l'animal, on cultive sur gélose la pulpe de ses organes. Autour de la pulpe ensemencée, se développe une matière semi-liquide qui est la culture bactérienne du seigle. Examinée sous cette forme ou dans la culture en bouillon où on la reporte, la culture bactérienne du seigle présente les formes bacillaires du paratyphique B. Ces formes, obtenues trop tard pour paraître dans les planches de cet ouvrage, seront exposées ailleurs.

J'ai tenté de réaliser l'identification des cultures du seigle par des essais d'agglutination des cultures à l'aide de sérum agglutinant de Para B.

J'ai obtenu un résultat positif, mais insuffisamment probant; les cultures du seigle sont bien agglutinées, mais par une dilution peu élevée du sérum (1 /50 à 1 /80 environ). Les résultats ne sont pas significatifs, mais les essais n'ont pas encore été assez nombreux ni assez variés jusqu'ici pour entraîner une conclusion définitive.

Nous devons donc seulement retenir que l'identité des formes *Penicilium* et des formes *bactériennes* indique que la moisissure paratyphique B est une forme végétative de la moisissure organique du seigle.

PARATYPHUS A

J'ai fait l'étude du Paratyphus A sur différentes cultures mises à ma disposition par le Professeur Philibert.

La transformation des cultures bactériennes s'opère avec la plus grande facilité en les inoculant au cobaye et en cultivant sur gélose la pulpe des organes après la mort. Ces cultures se recouvrent au bout de trois ou quatre jours de la forme *Penicilium* de la moisissure pathogène. Celle-ci est assez facile à identifier; c'est la forme *Penicilium* de la moisissure organique du blé.

Les cultures de la pulpe des organes des cobayes inoculés donnent naissance, d'autre part, à un enduit blanchâtre qui coule au fond des tubes et qui est une culture bactérienne du bacille paratyphique A. Cette culture, de même que les cultures originales qui ont servi aux inoculations, s'identifie de façon parfaite avec les cultures bactériennes de la moisissure organique du blé. Les formes bacillaires de celles-ci présentent des longueurs variables et ne se présentent pas toujours sous la forme de bacilles courts et trapus, mais ils prennent souvent cette forme caractéristique que l'on observe, d'ailleurs, à une certaine époque du développement des cultures. Le bacille paratyphique A ne se présente pas toujours non plus sous la forme de bacilles courts et trapus; il peut se présenter également sous la forme de bacilles plus longs.

De cette double identification, il résulte que la source originelle de l'agent pathogène du Paratyphus A est la moisissure organique du blé.

FIÈVRE TYPHOIDE

L'agent pathogène de la fièvre typhoïde est une moisissure qui donne naissance au bacille d'Eberth par segmentation de son mycélium.

La transformation des cultures du bacille typhique en moisissure aérienne est une des premières que j'ai pu opérer; je l'ai obtenue en déposant une goutte de culture sur un fragment de terre réfractaire humide placé dans une boîte stérile contenant un peu de bouillon (1 ou 2 millimètres de haut); le fragment se recouvrit d'une moisissure aérienne ayant la forme d'un *Penicilium* rudimentaire ou d'un *Citromyces* (Fig. 5, 6, pl. 223). Cette moisissure étant repiquée plusieurs fois de suite sur carotte, en ayant soin d'ensemencer seulement les spores, se développa sous la forme *Citromyces* nette (Fig. 4, pl. 223); je constatai que la surface de la carotte était couverte de bacilles typhiques (Fig. 1, pl. 223) épars entre les filaments mycéliens du *Citromyces;* ils provenaient de la segmentation de ceux-ci.

La culture du *Citromyces* était fragile et avait tendance à fondre, c'est-à-dire à repasser à l'état bactérien; reportée sur gélose elle subit cette transformation et se développa sous la forme d'une matière crémeuse qui, examinée, était constituée par des masses sphériques (Fig. 3, pl. 223) réunies en groupes de diverses formes, placées bout à bout ou isolées, qui paraissaient formées par agglomération de granulations. Certaines de ces masses émettaient de longs filaments (A, B, C, D, E, fig. 2, pl. 223) qui étaient ceux décrits et connus sous le nom de cils du bacille typhique; ce sont, non des cils, mais des filaments mycéliens; qu'ils soient émis par une masse sphérique ou par des bacilles mêmes, la nature de ces filaments est démontrée par les petites fructifications sphériques qu'ils portent; ils donnent en effet naissance, en de nombreux points (examiner la figure à la loupe), à de très petites spores courtement pédiculées qui sont des zymospores et qui, une fois détachées, constitueront l'agent fermentatif, ou toxine, de la culture.

La figure 1, montrant des éléments bacillaires formés dans la culture du *Citromyces* original, montre également une petite masse sphérique émettant de fins filaments mycéliens et des spores isolées qui émettent chacune un fin filament portant des zymospores. C'est là l'un des procédés usuels qui donnent naissance aux zymospores; il a été décrit ailleurs (Développement des ferments).

L'existence de ces filaments mycéliens dans les cultures bacillaires, leur forme, et leur rôle dans la formation des zymospores, nous serviront dans la recherche de la source du virus typhique.

Ultérieurement, j'obtins avec beaucoup plus de facilité la forme *Penicilium* parfaite de la moisissure typhique; elle se développe abondante, du troisième au quatrième jour, sur la pulpe des organes d'un cobaye (poumon, foie, rate), mort après inoculation d'une culture de bacille d'Eberth.

Les planches 224 et 225 contiennent les photographies de divers types de la forme *Penicilium* de deux cultures bactériennes de provenances différentes, mises à ma disposition par le Professeur Philibert et portant les désignations : l'une, d'Eberth vérifié (Pl. 224), l'autre, d'Eberth-Lardenois (Pl. 225). Une troisième culture désignée Eberth-Philibert ne donna naissance qu'à des formes fructifères élémentaires parfaitement identiques à celles des figures 5 et 6, planche 223. Il s'agit ici d'une forme de *Penicilium* très distincte et caractérisée.

Identification de la moisissure typhique et recherche de la source originelle du virus de la fièvre typhoïde.

Au cours de mes recherches sur les maladies des végétaux, j'inoculai à un cobaye des spores du charbon du maïs, en vue de rechercher si les formes gonidiennes obtenues par culture de la pulpe des organes seraient identiques à celles de la moisissure organique du maïs; à l'autopsie de l'animal, je fus intéressé par les lésions provoquées par cet agent pathogène; il existait de multiples tubercules du foie, de la rate, du péritoine, et les ganglions mésentériques, fortement hypertrophiés, étaient caséeux; le gros intestin portait également des tubercules assez nombreux inclus dans la paroi intestinale : *certains, ouverts à l'intérieur du tube digestif, avaient déterminé une ulcération identique à celle de la fièvre typhoïde. Les résultats de cette autopsie furent confirmés par de nouvelles inoculations.*

Ce fait me fit penser que la moisissure typhique pouvait être une forme végétative de la moisissure organique du maïs.

Je fus frappé, quand je fus en possession de la forme *Penicilium* parfaite de ce végétal, de sa ressemblance avec la forme parfaite du *Penicilium* typhique. La figure 1, planche 226 (forme *Penicilium* de la moi-

sissure organique du maïs), est une photographie de la forme élémentaire de la terminaison de l'un des rameaux de la hampe gonidienne; elle possède un type spécial, distinct, que l'on retrouve dans la plupart des rameaux gonidiens. On retrouve ce dispositif caractéristique dans les rameaux gonidiens de la moisissure typhique et cela dans la plupart des figures des planches 224 et 225; il est très net dans les figures 1, 3, 8, 10, 12 de la planche 224 et dans la figure 1 de la planche 225. Les groupes de stérigmates terminaux ont, d'autre part, une forme particulière (Fig. 3, pl. 226, maïs) qui se retrouve identique dans la moisissure typhique (Fig. 1, 4, 12, pl. 224; fig. 1, 6, 9, pl. 225).

Enfin, la comparaison de la forme générale et des autres caractères de l'extrémité fructifère montre une telle ressemblance entre les deux moisissures qu'on doit conclure à leur identité; celles-ci se poursuit jusque dans les formes grêles des deux moisissures (Fig. 8, 14, 15, 16, pl. 226. maïs; fig. 12, 15, pl. 224; fig. 10, pl. 225, Eberth).

Cette étude a été bornée à la comparaison des formes *Penicilium* parce que je n'ai obtenu jusqu'ici que cette forme gonidienne (avec la forme *Citromyces)* de la moisissure typhique. Mais j'ai obtenu d'autres formes gonidiennes de la moisissure organique du maïs : la forme *Fusarium* qui est caractéristique (Fig. 14, 15, pl. 159) et la forme *Mucor* qui affecte le type *Corymbifer* (Fig. 12, 13, pl. 159).

Il est procédé à des recherches pour vérifier si la moisissure typhique possède ces mêmes formes gonidiennes.

L'identité qui vient d'être exposée, suivant la constatation de la nature des lésions provoquées par le charbon du maïs chez le cobaye, me fit conclure que la moisissure typhique est une forme gonidienne de la moisissure organique du maïs, cela avant même de connaître les formes bactériennes de celle-ci, dont la recherche ne fut faite qu'en vue d'une vérification et d'un appoint de preuves nouvelles; le résultat de cette recherche fut une confirmation d'identité. On obtient facilement la culture bactérienne du maïs par les procédés suivants :

1° En broyant dans de l'eau stérile un grain de maïs flambé et reportant dans du bouillon de veau peptoné, glycosé, ou sur gélose, une ou deux gouttes du liquide obtenu.

2° En ensemençant en bouillon ou sur gélose la pulpe stérile du tissu sous-cortical ou du tissu médullaire de la tige fraîche du maïs.

4° En inoculant un cobaye, soit avec la pulpe de tissu de tige ou de feuilles fraîches de maïs, soit avec le liquide obtenu par broyage d'un

grain de maïs aseptique, soit avec les spores du charbon du maïs; après la mort, on cultive sur gélose la pulpe des organes (poumon, foie, rate); outre les formes gonidiennes de la moisissure organique du maïs, il se développe une culture bactérienne de cette moisissure sous la forme d'une matière crémeuse qui coule au fond des tubes.

5° Par la culture en bouillon de la matière caséeuse des ganglions mésentériques hypertrophiés d'un cobaye inoculé avec les spores du charbon du maïs.

Ces cultures sont caractéristiques; elles contiennent une seule forme bacillaire identique morphologiquement à celle du bacille typhique. La photographie de cette forme, faite sur deux cultures différentes, est contenue dans les figures 11 et 12 de la planche 206 (Comparer à la forme bacillaire de la figure 1, planche 223 : Bacille typhique).

Etant parvenu à cette conclusion d'identité, je pratiquai des inoculations sous-cutanées à des cobayes avec la moisissure organique même du maïs, pulpe de la feuille ou émulsion de grains pilés; les animaux succombent dix ou quinze jours après l'inoculation, mais ne présentent plus les mêmes lésions que ceux qui ont reçu les spores du charbon du maïs. On constate plutôt des lésions congestives avec quelques tubercules du foie et de la rate, mais sans tubercules de la muqueuse intestinale.

La première culture, dont la photographie est représentée dans la figure 11, a été obtenue par ensemencement en bouillon de la matière caséeuse des ganglions mésentériques hypertrophiés d'un cobaye inoculé sous la peau d'une patte avec des spores du charbon du maïs; la seconde culture (figure 12) a été obtenue directement par ensemencement de pulpe de jeunes feuilles de maïs développées en culture aseptique.

Les cultures obtenues sont morphologiquement identiques à celles du bacille typhique; la comparaison des formes bacillaires de la figure 11, planche 206, avec celles de la figure 1, planche 223, montre une identité parfaite; d'autre part, l'examen attentif des préparations et des éléments bacillaires de la figure 11 montre :

1° Que certains bacilles portent des cils, c'est-à-dire émettent de fins filaments mycéliens donnant naissance à des zymospores courtement pédiculées.

2° Que des spores isolées donnent naissance à des zymospores courtement pédiculées.

3° Qu'il existe de petites masses arrondies, formées par la réunion

de spores émettant des filaments mycéliens longs, sinueux, donnant naissance à des zymospores courtement pédiculées.

Ces filaments mycéliens, ou cils, sont identiques à ceux qui ont été décrits dans les cultures du bacille typhique et qui sont représentés dans les figures 1, 2 et 3 de la planche 223.

L'identité de forme des éléments microbiens dans les cultures bactériennes de maïs ou de bacille d'Eberth est donc complétée et corroborée par la présence, dans les deux cas, de cils ou filaments mycéliens donnant naissance aux zymospores.

Ces faits étant connus, j'ai effectué un nouveau contrôle d'identité par des essais d'agglutination des cultures bactériennes du maïs. Jusqu'ici, ces essais ont donné un résultat négatif; les cultures ne sont pas agglutinées.

J'ai inoculé un lapin avec 0 cc. 1 de bouillon de culture de maïs (qui tuait cet animal en quarante huit heures à la dose de 0 cc. 3 à 0 cc. 5) et essayé le pouvoir agglutinant de son sérum pour les cultures de bacille typhique; le résultat a été négatif.

De cet échec, il ne faut pas conclure que la moisissure typhique n'a pas de rapport avec la moisissure organique du maïs; ces essais d'agglutination négatifs, que j'ai signalés pour faire un exposé complet et exact de l'étude faite jusqu'ici, ne sont pas assez nombreux et variés pour entraîner un jugement définitif; ils sont continués et multipliés.

En résumé :

1° L'inoculation sous-cutanée des spores du charbon du maïs au cobaye détermine une tuberculose généralisée avec tubercules caséeux et ulcérations de la muqueuse intestinale.

2° Les formes *Penicilium* de la moisissure organique du maïs et de la moisissure typhique sont identiques.

3° Les formes bacillaires de la moisissure organique du maïs et de la moisissure typhique sont morphologiquement identiques.

De ces faits, je dois conclure, actuellement, que la moisissure typhique est une forme végétative de la moisissure organique du maïs; le bacille d'Eberth est donc une forme bactérienne de la moisissure organique du maïs. Les sources du virus typhique seraient donc :

1° Les éléments bactériens développés normalement dans le sol par les racines dans les cultures de maïs; on a vu que tout végétal réalise la transformation des matières nutritives du sol par les éléments bacté-

riens formés par sa moisissure organique et issus des filaments mycéliens appelés poils radicants des radicelles. Ces éléments bactériens sont entraînés par les eaux de pluie.

2° Les diverses parties des plants de maïs jetées sur les fumiers où elles pourrissent.

3° Les graines données en nourriture aux animaux et pourrissant sur le sol.

4° La farine de maïs délayée dans l'eau et y séjournant.

5° Les spores et zymospores du charbon du maïs répandues sur le sol et entraînées par les eaux de pluie.

De l'exposé qui précède, il résulte que les spores du charbon du Maïs sont plus dangereuses que les éléments normaux de la plante, et que la manipulation des sujets atteints de charbon doit être faite avec précaution.

Les recherches sont poursuivies pour contrôler l'exactitude de cette origine du virus typhique.

TYPHUS EXANTHÉMATIQUE

J'ai pu étudier le typhus exanthématique grâce à la complaisance du Docteur Bialomskja qui a bien voulu m'adresser deux cobayes inoculés, l'un avec des poux porteurs du virus, l'autre avec du sang d'un malade atteint du typhus. J'ai pu transmettre le virus à une longue série d'animaux en leur inoculant un peu de substance cérébrale broyée provenant soit des animaux que l'on sacrifie au moment de la chute de la courbe thermique (après trois semaines à un mois), soit des animaux morts spontanément.

J'ai isolé l'agent pathogène du typhus exanthématique avec les animaux mêmes que le Docteur Bialomskja m'avait adressés. Ces deux animaux furent sacrifiés le vingt-cinquième jour environ après leur inoculation; une série d'autres cobayes fut inoculée avec la matière cérébrale de chacun d'eux, les uns par la voie intra-péritonéale, les autres par la voie sous-cutanée; d'autre part, la totalité de la matière cérébrale, des poumons, du foie et de la rate des deux animaux sacrifiés fut réduite en pulpe et celle-ci cultivée sur gélose. Dès le troisième ou quatrième jour, tous les tubes de gélose se recouvraient de deux des formes gonidiennes les plus caractéristiques de la moisissure pathogène; la forme *Penicilium* et la forme *Mucor*.

Les différents types de la forme *Penicilium* sont représentés dans les figures 1 à 11 de la planche 227. Cette forme est assez distincte pour rendre facile l'identification de la moisissure.

Les photographies des différents types de la forme *Mucor* sont contenues dans les figures 1, 2, 3, 4, de la planche 228. Cette forme *Mucor* est très caractérisée et a un aspect très particulier qui la rend facilement reconnaissable. Le Docteur Bialomskja m'avait prévenu que la reproduction de la maladie s'effectue avec le plus de sûreté par inoculation de la matière cérébrale des animaux inoculés. En effet, la pulpe de cette matière cérébrale, étalée en mince couche sur gélose et conservée à 22-24°, se recouvre totalement dès le troisième jour de la culture de la forme *Mucor*. C'est une moisissure haute de 1 centimètre ou plus, de couleur crème jaunâtre sale, ou ocre grisâtre sale. Repiquée, ou dans ses cultures originales, cette forme *Mucor* donne presque toujours naissance spontanément à la forme *Penicilium*. Il est facile de s'assurer, par l'examen mi-

croscopique, que cette transformation spontanée de la forme *Mucor* en *Penicilium* s'opère par développement direct, sur les filaments du Mucor, de filaments mycéliens portant les fructifications caractéristiques de la forme *Penicilium* (Fig. 5, 6, 7, pl. 228). La transformation est donc totale d'emblée et ne comporte pas de formes intermédiaires.

Les cultures montrent en outre, quand on en fait un examen microscopique attentif, une transformation du type *Mucor* en une forme gonidienne *Monostérigmate.*

Cette forme est représentée dans les figures 10, 11, planche 228.

Il s'est développé enfin, dans les cultures de pulpe du tissu pulmonaire, une quatrième forme gonidienne; la forme *Sterigmatocystis* représentée dans les figures 12, 13, planche 227.

Sur les cultures de la pulpe des organes des animaux inoculés se développe, en dehors des formes gonidiennes de la moisissure pathogène, une matière crémeuse, molle, qui s'écoule lentement au fond des tubes. Cette matière est la culture bactérienne de l'agent pathogène représentée par les photographies des figures 8, 9, 13, planche 228; ce fait est confirmé par la formation de la même matière crémeuse, contenant les mêmes éléments bactériens, dans les cultures pures, repiquées, du *Mucor;* la figure 12 contient la photographie des formes bactériennes ainsi développées dans une culture pure de *Mucor.*

Ces cultures contiennent des éléments bactériens longs qui se segmentent en éléments plus petits formant la majorité dans les cultures; cette segmentation donne naissance à des coccobacilles munis de globules bipolaires qui sont l'élément caractéristique des cultures; ils existent dans les figures 8, 9, 12, 13, mais sont le plus nettement distincts dans la figure 13.

La culture bactérienne ainsi que les formes *Mucor* et *Penicilium* de la moisissure pathogène possèdent la même virulence que la pulpe cérébrale des animaux porteurs du typhus exanthématique et tuent le cobaye aussi rapidement, peut-être plus vite.

Identification de la moisissure pathogène et recherche de la source du virus.

Les formes gonidiennes de la moisissure du typhus exanthématique furent faciles à identifier grâce à leur forme distincte. Ce sont les formes gonidiennes de la moisissure organique de l'avoine.

La forme *Penicilium* de l'avoine est représentée dans les figures 1 à 7 de la planche 229, et figure 9, planche 160. La comparaison de ces figures avec celles de la planche 227 (typhus exanthématique) montre une identité parfaite.

Cette forme *Penicilium* de la moisissure organique de l'avoine a été obtenue par culture sur gélose de la pulpe des organes d'un cobaye inoculé avec les spores de l'*Ustilago Aveni ;* on l'obtient identique en inoculant une émulsion de grains sains ou de feuilles aseptiques broyées; on l'obtient également identique par culture directe sur gélose de pulpe de feuilles d'avoine aseptiques.

La forme gonidienne *Monostérigmate* de l'avoine (Fig. 2, pl. 160), qui est très caractéristique et dont la confusion avec une autre est impossible, est nettement identique à celle de la moisissure du typhus exanthématique (Fig. 10, 11, pl. 228).

La culture bactérienne de la moisissure organique de l'avoine est également identique à la culture bactérienne de l'agent du typhus exanthématique. On l'obtient facilement en ensemençant du bouillon avec une émulsion de grains d'avoine broyés ou avec la pulpe de jeunes feuilles broyées, obtenues en quelques jours par culture aseptique de grains d'avoine dans du sable humide stérile. Quand les cultures sont faites sur gélose, il se développe à la surface la même matière crémeuse que dans les cultures de pulpe des organes des animaux inoculés.

Les éléments bactériens sont les mêmes dans les deux ordres de culture ; comparer à cet égard la figure 12 (typhus exanthématique) avec la figure 8 (avoine). L'élément caractéristique des cultures bactériennes de la moisissure organique de l'avoine est un coccobacille pourvu de globules bipolaires identiques au coccobacille signalé dans les cultures bactériennes du typhus exanthématique.

Cette identité des trois éléments caractéristiques : forme *Penicilium*, forme *Monostérigmate*, forme des éléments bactériens, suffirait pour établir que la moisissure pathogène qui est l'agent du typhus exanthématique est la moisissure organique de l'avoine.

Dans une première série d'études ayant pour but de rechercher les diverses formes gonidiennes de la moisissure organique de l'avoine et de les fixer par la photographie, je n'avais pas réussi à obtenir la forme *Mucor ;* elle fut obtenue dans une nouvelle recherche faite en vue d'un contrôle supplémentaire de l'exactitude de la conclusion précédente; elle est parfaitement identique à la forme *Mucor* du typhus exanthémati-

que; il est donc certain que, dans de nouvelles tentatives on obtiendra, par transformation directe ou indirecte des formes *Penicilium*, *Mucor*, *Monostérigmate* ou *Sterigmatocystis* du typhus exanthématique, la forme *Aspergillus* du type *Fumigatus* qui est une forme gonidienne de la moisissure organique de l'avoine.

De ces faits, je conclus que :

La moisissure pathogène qui détermine le typhus exanthématique est la moisissure organique de l'avoine ou l'une de ses formes gonidiennes (Mucor).

Les sources originelles du virus sont donc :

1° La pourriture de la paille d'avoine dans les fumiers, et le purin qui s'écoule de ceux-ci.

2° Les éléments bactériens développés dans la terre par les racines dans les champs d'avoine et leur entraînement par les eaux de pluie.

3° Les spores et zymospores du charbon de l'avoine *(Ustilago aveni)* introduites dans les habitations avec les gerbes d'avoine et répandues dans l'air et sur le sol au moment du battage.

4° Les grains d'avoine donnés en nourriture aux animaux (volailles, chevaux) et pourrissant sur la terre.

5° La farine d'avoine délayée dans l'eau et y séjournant.

6° Le crottin de cheval.

7° Les aliments souillés de fumier, notamment le lait.

L'avoine étant un des végétaux les plus cultivés et la paille de ce végétal étant un des éléments principaux des fumiers dans toutes les campagnes et dans tous les pays, il est certain que le virus du typhus exanthématique est un des plus répandus dans tous les pays. Le fait que cette maladie a disparu presque totalement dans certains pays, malgré la souillure presque constante du sol, des planchers des habitations, des vêtements et des mains des habitants des campagnes, montre que l'infection est extrêmement rare; la coïncidence entre la disparition de la maladie et le développement des soins de propreté du corps dans ces pays montre que la condition de l'infection est la malpropreté et notamment la souillure constante du corps par le fumier jointe à la pullulation des poux sur le corps. Les poux, infectés par le fumier, comme le corps qui les héberge, inoculent par leur piqûre la culture bactérienne de la moisissure organique de l'avoine. Ces faits expliquent l'inoculation primitive du typhus exanthématique; les poux, on le sait (et peut-être également les moustiques) provoquent son extension par leur passage des individus contaminés aux individus sains.

DYSENTERIE ÉPIDÉMIQUE

L'étude qui suit se rapporte à deux types de bacilles de la dysenterie épidémique : type *Shiga* et type *Flexner*, dont les cultures ont été mises à ma disposition par le Professeur Legroux de l'Institut Pasteur. On obtient facilement la transformation de ces deux types bacillaires en hyphomycètes par inoculation sous-cutanée au cobaye et culture, sur gélose, de la pulpe de ses organes, poumon, foie, rate, etc. La forme *Penicilium* apparaît dans les cultures vers le quatrième jour.

Les figures 1 à 8 de la planche 230 représentent les divers aspects de la forme *Penicilium* du type bactérien désigné *Flexner* 2; les figures 9 à 15, les aspects de la forme *Penicilium* de la culture du type *Shiga*.

Identification et source originelle du virus.

Au cours d'études d'identification de la moisissure de la variole, je fis la recherche des formes gonidiennes et des formes bactériennes de la moisissure organique d'un bon nombre de végétaux alimentaires. L'action pathogène des cultures bactériennes obtenues fut étudiée sur le lapin; je remarquai que les cultures bactériennes des espèces du genre *Brassica* déterminaient une diarrhée, quelquefois sanguinolente, chez les animaux inoculés. La forme *Penicilium* de ces espèces ayant été isolée fut comparée aux formes *Penicilium* obtenues par transformation des cultures de bacille dysentérique. Cette comparaison fit conclure à une identité spécifique. Les formes *Penicilium* des espèces du genre *Brassica* et de leurs variétés sont très voisines, aussi est-il difficile, par une telle comparaison, de décider sûrement, par exemple, si la forme *Penicilium* provenant de la transformation du bacille type *Shiga* correspond à la forme *Penicilium* du navet (*Brassica campestris*, var. *rapifera)*, à celle du chou navet *(Brassica napus*, var. *napobrassica)*, ou à celle de l'une des variétés du *Brassica oleracea* (chou pommé, chou de Bruxelles, choufleur, chou-rave, etc.). La planche 231, donnée ici comme exemple, contient une série de formes *Penicilium* de la moisissure organique du navet *(Brassica campestris*, var. *rapifera)* dont un examen attentif montrera les rapports étroits avec les figures 9 à 15 de la planche 230 *(Shiga)*.

Une détermination plus précise ne peut résulter que d'une étude plus étendue des diverses formes gonidiennes déjà isolées et photographiées

et des formes bactériennes de la moisissure organique des différentes espèces et variétés du genre *Brassica* (chou).

Les cultures bactériennes des différentes espèces ou variétés du genre *Brassica* s'obtiennent facilement en ensemençant en bouillon, ou sur gélose, la partie centrale de la tige de ces divers végétaux réduite en pulpe. Les cultures sur gélose donnent naissance à une matière crémeuse souvent semi-liquide, coulant au fond des tubes, qui est la culture bactérienne du végétal. L'étude de ces cultures et la comparaison de leurs éléments avec ceux des bacilles dysentériques révèle une identité semblable à celle déjà constatée entre les formes *Penicilium*.

Les éléments bactériens d'une culture provenant du chou vert *(Brassica oleracea*, var. *acephala)* par exemple (Fig. 11, pl. 232), sont presque identiques à ceux de la culture provenant d'une autre espèce, le navet *(Brassica campestris*, var. *rapifera)* (Fig. 9, 10, pl. 232). Les deux cultures montrent des éléments polymorphes présentant les caractères morphologiques des bacilles dysentériques; elles contiennent des éléments bacillaires de 2 à 3 μ de long et des éléments plus courts; certains sont pourvus de globules bipolaires; la largeur des éléments est également variable; il existe des éléments presque filiformes; ces caractères peuvent exister dès le deuxième jour; mais pour certaines espèces, la forme et l'aspect des éléments bactériens varie avec l'âge de la culture. Pour le navet, par exemple *(Brassica campestris*, var. *rapifera)*, les cultures contiennent, au deuxième jour, des éléments bacillaires plus gros que ceux qui se forment plus tard; ils ont 3 μ de long sur 0 μ 4 de large et se segmentent en deux bacilles plus courts, ovoïdes, qui restent accolés bout à bout et donnent un aspect caractéristique à la culture (Fig. 10, pl. 232). On retrouve quelques-uns de ces éléments dans les cultures plus âgées, mélangés à des formes bacillaires plus fines.

***

La planche 232 contient, en outre, la photographie des formes bactériennes d'autres végétaux alimentaires; les figures 1 à 6 montrent les formes bactériennes de la moisissure organique de la chicorée frisée *(Cichorium endivia*, var. *crispa)*, et fournissent un exemple du polymorphisme des cultures et de la variation des formes avec l'âge (voir la légende des figures).

Les figures 7 et 8 contiennent les formes bacillaires de la moisissure

organique du radis *(Raphanus salivus*, var. *radicula)* dans les cultures âgées de deux jours (Fig. 8) et de quatre jours (Fig. 7).

Les cultures bactériennes d'autres espèces végétales déterminent fréquemment de la diarrhée, quelquefois sanguinolente, lorsqu'on les inocule aux animaux ; aussi, il est probable que les cultures bactériennes d'autres espèces végétales que celles du genre *Brassica* peuvent déterminer une dysenterie épidémique. Les cultures bactériennes des diverses espèces végétales peuvent être caractérisées assez facilement et possèdent le plus souvent des formes caractéristiques.

Les cultures sont généralement très voisines quand il s'agit de végétaux en apparence très différents, mais appartenant à la même espèce ou à des espèces voisines. Le fait existe par exemple pour les variétés de *Brassica oleracea* (chou-rave, chou de Bruxelles, chou pommé, choufleur) et même pour des espèces voisines *(Brassica oleracea* et *Brassica campestris)*. La planche 233 fournit un autre exemple dans la betterave rouge alimentaire (Fig. 1 à 8) et la poirée (Fig. 9, 10, 11) qui sont toutes deux, malgré leur différence apparente, des variétés d'une même espèce végétale : *Beta vulgaris.*

Par contre, les cultures bactériennes des espèces appartenant à des familles différentes deviennent nettement distinctes. La planche 33 en donne un exemple dans les figures 12, 13, qui représentent les formes bactériennes de la moisissure organique du poireau *(Aillum porrum, Liliacées)* dans une culture de quatre jours (Fig. 12) et de douze jours (Fig. 13); pour ce végétal, les cultures bactériennes sont caractérisées par un bacille en fuseau pourvu de globules bipolaires.

On peut ainsi juger, dans les planches 232 et 233, de la variabilité des formes bactériennes dans des familles végétales très différentes : *Crucifères* (navet, fig. 9, 10; chou, fig. 11; radis, fig. 7, 8, pl. 232); *Composées* (chicorée, fig. 1 à 6, pl. 232); *Chenopodiacées* (betterave rouge alimentaire, fig. 1 à 8; poirée, fig. 9, 10, 11, pl. 233); *Liliacées* (poireau, fig. 12, 13, pl. 233).

Cet exposé permet de comprendre pourquoi la dysenterie épidémique peut être déterminée par différents types bacillaires, morphologiquement voisins, provenant d'un groupe de plantes alimentaires très voisines et appartenant au même genre ou à une même espèce *(Brassica)* ; ce groupe de plantes alimentaires donne facilement naissance à des cultures bactériennes, soit par putréfaction des parties végétales rejetées et abandonnées sur le sol ou sur les fumiers, soit par fermentation déve-

loppée dans un but alimentaire (choucroute), soit par fermentation *spontanée* des aliments cuits dans lesquels les éléments végétatifs, notamment les zymospores, ne sont pas détruits par l'ébullition. Ces mêmes cultures bactériennes peuvent aussi se développer après ingestion d'aliments crus dont la digestion est incomplète ou difficile : salade de choux crus par exemple.

CHARBON

La transformation directe d'une culture de charbon en hyphomycète s'obtient en la reportant sur milieux solides : viande cuite, caséine, jaune d'œuf, carotte, etc. Dans un premier essai j'ai obtenu la transformation d'une culture en forme *Penicilium* (Fig. 3, 4, 5, pl. 237).

Ultérieurement, la même culture s'est transformée spontanément, sur carotte, en forme *Aspergillus* (Fig. 1, 2, pl. 237). Ces transformations étaient obtenues tout au début des recherches qui font l'objet de cet ouvrage; voulant vérifier si les formes *Aspergillus* et *Penicilium* ont bien entre elles un lien spécifique, les spores de la forme *Aspergillus* furent inoculées au cobaye; après la mort de l'animal, la pulpe des organes (poumon, foie, rate), cultivée sur gélose, donna naissance à la même forme *Penicilium* (Fig. 1, 2, 3, pl. 238) que celle obtenue précédemment par transformation directe; je constatai, en outre, que le mycélium de la culture obtenue émettait de fins filaments qui se segmentaient en bacilles du charbon (Fig. 3, pl. 238).

Cette constatation faite m'incita à chercher à ramener, par transformation directe, la forme *Aspergillus* du charbon en culture bactérienne. L'ensemencement des spores, en bouillon de veau peptoné glycosé, donna naissance à la culture cherchée. Les spores, ou les premiers éléments qu'elles forment, se réunissent en amas qui constituent des masses germinatives. Celles-ci développent un ou plusieurs gros rameaux mycéliens (Fig. 2, pl. 239) qui se ramifient et émettent latéralement de fins filaments dont la segmentation constitue les bacilles du charbon; la figure 3, planche 239, montre ces filaments très nets, émanant du tronc mycélien primitif, et se divisant en bacilles caractéristiques; cette figure, montrant la masse germinative, le tronc mycélien primitif, ses rameaux secondaires et leur segmentation en bacilles, constitue le tableau exact du mode général de formation des bacilles et du cycle d'évolution des éléments bactériens; les bacilles se segmentent eux-mêmes en éléments plus petits, jusqu'à la formation de la granulation ayant comme diamètre la largeur du bacille. Ces granulations se réunissent ensuite en amas de 3, 4, 5, ou plus et sont agglutinées entre elles par une matière hyaline; la masse, grossie par l'adjonction de nouvelles granulations basophiles, arrive ainsi à constituer une masse germinative. La figure 3, planche 239, montre ces masses germinatives, *identiques, quand elles sont*

formées, à des leucocytes vus à tous les états de leur développement.

Dans une culture normale de charbon en bouillon, qui n'a subi aucune transformation, on constate la présence des mêmes éléments, ainsi que le démontre la figure 1, qui est une photographie d'une culture de charbon en bouillon, âgée de quatorze heures; dans cette même figure, on voit, à droite, une masse germinative émettant son rameau mycélien qui sera l'origine des filaments dont la segmentation donnera naissance aux bacilles.

Dans les masses germinatives en formation ou constituées, on constate la présence de granulations réfringentes non basophiles; je n'ai pas pu déterminer si ces granulations sont émises directement par les filaments mycéliens ou si elles sont des spores formées sur des hyphes sporifères.

Les espaces clairs, réfringents, qui existent dans la bactéridie de Davaine et qu'on a considérés comme la spore du charbon, ne paraissent être formés que par la rétraction du protoplasme basophile aux points de segmentation futurs du bacille évoluant vers la forme granuleuse. La forme caractéristique des bacilles, dans les cultures obtenues par transformation de la forme *Aspergillus*, semble indiquer que le charbon est causé par la végétation bactérienne de cette forme gonidienne.

Comme les autres cultures bactériennes, celle du charbon, filtrée, contient les zymospores (ou toxine) de la moisissure charbonneuse. J'ai tenté de reproduire la moisissure avec ces seules zymospores; je l'ai obtenue sous la forme d'une culture blanche, pulvérulente, de couleur et aspect crayeux. Elle est formée de très fins filaments enchevêtrés émettant par leur extrémité des spores en chapelet et ne posséde pas de forme gonidienne caractérisée.

Cette même moisissure de couleur blanche, crayeuse, se développe sur les vieilles cultures de la forme *Aspergillus* ou *Penicilium* du charbon, ou à la surface du bouillon déposé au fond des tubes de culture sur carotte.

L'identification de la moisissure charbonneuse n'est pas encore réalisée.

CHOLÉRA

J'ai étudié l'agent pathogène du choléra au moyen de trois cultures, l'une désignée choléra Pot, une autre vibrion de Bologne, la troisième vibrion de Jaritzin, mises à ma disposition par le Professeur Legroux, de l'Institut Pasteur.

La première culture est une des premières dont j'ai réussi à obtenir les formes d'hyphomycètes. Des cultures sur gélose furent raclées avec une spatule et étalées sur divers milieux solides; la forme *Penicilium* de la moisissure cholérique se développa au bout de trois ou quatre semaines sur deux des milieux : d'une part sur jaune d'œuf (Fig. 1, 2, 3, 4, pl. 234) ; d'autre part, sur terre réfractaire imbibée de bouillon (Fig. 5, 6, 7, pl. 234).

Les procédés de transformation directe étant longs, les formes d'hyphomycètes des autres cultures furent recherchées par la voie indirecte : inoculation au cobaye et culture de la pulpe de ses organes sur gélose; la moisissure cholérique se développe du troisième au quatrième jour.

Avec la culture de choléra désignée vibrion de Bologne, j'ai obtenu la moisissure cholérique sous deux formes gonidiennes : la forme *Penicilium* et la forme *Mucor*. Le mycélium de la forme *Penicilium*, représenté dans les figures de la planche 235, offre souvent une particularité caractéristique; il est fortement ondulé et il semble (Fig. 1 et 2, pl. 235) contourné en une spirale dont les tours sont très écartés l'un de l'autre. C'est en effet la segmentation de fins filaments spiralés ou ondulés qui, dans les cultures bactériennes ou dans l'organisme, donne naissance aux formes arquées, ou en virgule, du vibrion cholérique. La forme *Mucor* du vibrion cholérique est représentée dans les figures 1 et 2 de la planche 236; elle est du type *Mucor racemosus*.

Avec la culture désignée vibrion de Jaritzin, j'ai obtenu la moisissure cholérique sous les formes gonidiennes *Penicilium* (Fig. 3, 4, pl. 236), *Sterigmatocystis* (Fig. 6), *Aspergillus* (Fig. 6, 7, 8, 9, 10) et *Mucor*.

Identification de la moisissure cholérique.

On sait que les amanites phalloïde et citrine déterminent une intoxication qui a été attribuée à un ferment toxique qu'on a appelé amanitine; ce ferment n'est pas détruit par l'ébullition.

J'ai étudié assez longuement cette intoxication par les amanites phalloïde et citrine. Les phénomènes physiologiques qui se produisent *sont en tous points identiques à ceux du choc anaphylactique ;* il y a un abaissement très notable de la pression artérielle, diminution considérable du coefficient d'irrigation sanguine (veines affaissées), diminution du pouvoir glycolytique du sang. L'hypothermie, qui accompagne l'intoxication, est due à la diminution des combustions intraorganiques.

Ces symptômes présentent, on le sait, une ressemblance frappante avec ceux du choléra.

Les amanites citrine et phalloïde étant constituées par une moisissure organisée, le ferment toxique qu'elles contiennent est constitué par les zymospores de celles-ci. Elles résistent à l'ébullition et conservent leur pouvoir toxique malgré celle-ci.

La source originelle de la moisissure cholérique étant nécessairement la moisissure organique d'un animal ou d'un végétal, et les symptômes du choléra présentant une identité connue avec ceux de l'intoxication par les amanites phalloïde et citrine, il était donc indiqué de rechercher si les êtres vivants, qui sont la source originelle des moisissures cholériques et de leur culture bactérienne, ne sont pas ces champignons.

Dans ce but, les formes gonidiennes de la moisissure organique de ces deux espèces de champignons furent recherchées, soit par culture directe sur gélose de la pulpe aseptique du pied et du chapeau, soit par culture des organes d'un cobaye inoculé avec cette pulpe.

J'obtins ainsi, par ces deux procédés, les formes *Penicilium* et les formes *Mucor* des amanites citrine et phalloïde. La comparaison de ces formes gonidiennes avec celles qui avaient été obtenues par transformation de trois cultures de choléra ne put laisser aucun doute. Les divers types de chaque moisissure cholérique photographiés dans les planches 234, 235, 236, étant peu nombreux (j'ignorais la possibilité de les identifier quand j'en ai photographié quelques types), je me reportai aux préparations originales. De la comparaison d'un grand nombre de types, je conclus qu'il y avait identité parfaite. Les formes *Penicilium* (Pl. 235 et 236) des cultures désignées vibrion de Jaritzin et vibrion de Bologne (un des types caractéristiques est celui de la fig. 4, pl. 236) étaient nettement identiques à la forme *Penicilium* de l'*Amanita citrina ;* on observe, dans les préparations du *Penicilium* du vibrion de Jaritzin, par exemple, tous les types du *Penicilium* de l'*Amanita citrina ;* de plus, la forme *Mucor* de cette dernière s'identifiait complètement avec la forme

Mucor du vibrion de Bologne (Fig. 1, 2, pl. 236). Il y avait là une identification très certaine; elle l'était d'autant plus que certaines particularités caractéristiques de la forme *Mucor* du vibrion de Bologne, la présence de fructifications sphériques sessiles en forme de verrues (spores ou chlamydospores) sur le mycélium étaient reproduites fidèlement sur les rameaux mycéliens de la forme *Mucor* de l'*Amanita citrina.*

Les types du *Penicilium* obtenu de la culture de choléra provenant du laboratoire du Professeur Bezançon (désignée choléra Pot, pl. 234) se rapportaient plutôt, par contre, à la forme *Penicilium* de l'amanite phalloïde (Pl. 326). Ultérieurement, des types beaucoup plus nombreux des cultures de vibrions furent photographiés, mais trop tard pour pouvoir être insérés dans ce volume; ils seront insérés dans une autre publication. Actuellement, l'identification de vibrions d'autres provenances est recherchée.

Caractères des cultures du vibrion cholérique.

On sait que la forme arquée n'est nullement caractéristique du vibrion cholérique. D'autres espèces présentent la même forme. On trouve, d'autre part, dans les cultures, des formes droites à côté de formes arquées; dans certaines, les formes arquées sont rares et presque tous les éléments bacillaires sont droits.

De divers traités de Bactériologie j'extrais, par exemple, les notions suivantes :

« Les diverses races de vibrions présentent entre elles des différences morphologiques très marquées comme longueur, épaisseur et degré d'incurvation; on observe chez certaines races des éléments si courts et si trapus que leur forme en devient presque ovoïde. Les vibrions cultivés pendant longtemps sur milieux artificiels peuvent perdre leur forme recourbée et se transformer en bâtonnets allongés et ténus » (Kolle et Hetsch, *Traité de Bactériologie*, page 180).

« Il existe des variétés de vibrion s'écartant notamment du type de Koch. Les uns sont minces, irrégulièrement incurvés, et présentent parfois la forme d'un S allongé (Vibrion de Massaouah, de Courbevoie, de Paris). D'autres vibrions sont rectilignes et ne présentent jamais d'incurvation (Vibrion de Shangaï); d'autres encore, très petits, coccobacillaires (Vibrion de Malte). Bien plus, Metchnikoff, en réensemençant une vieille culture en eau peptonisée de vibrion d'Angers, d'ordinaire trapu

et recourbé, a obtenu une forme mince et allongée » (*Technique microbiologique*, Besson, 1911).

En réalité, tout bacille cholérique peut prendre les différentes formes indiquées ci-dessus et même d'autres encore. On peut faire perdre à un vibrion cholérique la forme arquée en l'inoculant au cobaye et cultivant la pulpe des organes sur gélose après la mort; il se développe dans les cultures une matière semi-liquide en nappe ou en petites colonies rondes, distinctes, qui sont une culture bactérienne du vibrion; généralement, il n'existe plus que des formes droites dans cette culture. Reportée en bouillon, elle ne donne généralement que des formes droites. J'ai obtenu de telles cultures pour les trois vibrions d'origines différentes que l'Institut Pasteur a mis à ma disposition.

Si l'on inocule sous la peau une assez forte quantité (1 à 2 centimètres cubes) de culture de vibrions cholériques en bouillon, ceux-ci se retrouvent dans l'intestin sous deux formes : sous la forme de bacilles minces (0 μ 6 à 0 μ 7 sur 2 μ) et sous la forme de bacilles épais (1 à 1 μ 2 de large sur 3 μ à 6 μ ou 9 μ de long). L'animal n'est pas atteint de diarrhée, mais on trouve souvent l'intestin grêle distendu par une bouillie jaunâtre, épaisse, riche en bacilles cholériques des deux tailles et en masses germinatives.

Les cultures de vibrions changent de formes; une culture en bouillon qui contient beaucoup de formes arquées, en V, en S, peut ne plus contenir que des bacilles droits au bout d'un certain nombre de repiquages. D'autres fois, une culture qui ne possède que des bacilles droits forme des bacilles arqués en vieillissant.

Dans les cultures de vibrions on observe les éléments suivants, si l'on a soin de suivre leur développement par des examens fréquents et répétés pendant quinze jours :

1° Des filaments mycéliens de longueur variable, flexueux ou spiralés ou contournés sur eux-mêmes sous toutes les formes possibles. Les filaments n'ont cette forme que dans les cultures qui contiennent des formes arquées. Dans les cultures qui ne contiennent que des formes bacillaires droites, les filaments sont à peine flexueux ou droits. La largeur de ces filaments est, en général, celle des éléments bacillaires, c'est-à-dire 0 μ 6 à 0 μ 7. Dans les cultures qui contiennent des bacilles de deux grosseurs différentes, c'est-à-dire de 0 μ 7 et de 1 μ 2 de large, il existe de gros filaments mycéliens non segmentés ou en voie de segmentation, ayant 1 μ 2 de large ou un peu moins.

2° Des éléments bacillaires droits à extrémités arrondies de 0 μ 6 à 0 μ 7 de large et de longueur variable. Les longs filaments mycéliens se segmentent toujours en éléments de 2 à 3 μ de long. La dimension la plus courante est de 2 μ. Les bacilles de 2 μ se segmentent en deux coccobacilles de 1 μ de long; et les bacilles de 2 1/2 à 3 μ, en bacilles courts de 1 μ 1/4 à 1 μ 1/2.

Les coccobacilles de 1 μ se segmentent eux-mêmes en deux granulations rondes et ceux de 1 μ 1/4 à 1 μ 1/2 en granulations ovales.

Certains bacilles perdent leur protoplasme basophile qu'ils rejettent dans le milieu de culture sous forme de granulations (zymospores) ; ils deviennent ainsi pauvres en protoplasme basophile et peu colorables par les couleurs basiques. Ils peuvent conserver deux grains de protoplasme basophile sous forme de globules ou taches polaires.

3° Des éléments bacillaires droits, épais, à extrémités arrondies ayant 1 μ à 1 μ 2 de large, quelquefois plus même, sur 3 μ, 6 μ ou 9 μ environ de long. Les bacilles de 3 μ se segmentent en formant deux gros coccobacilles de 1 μ 5 environ.

Quelquefois, la segmentation s'effectue autrement; un gros bacille de 3 μ par exemple perd progressivement une partie de son protoplasme basophile sous forme de granulations (zymospores) qui sont mises en liberté dans le milieu liquide. Le bacille présente ensuite quatre ou cinq traits de segmentation transversaux, puis se fragmente en cinq ou six granulations pauvres en protoplasme basophile.

Souvent les cultures de vibrion ne possèdent que la petite forme bacillaire; en cherchant convenablement dans les cultures on y trouve cependant quelques gros éléments, bien que très rares. Mais on peut faire apparaître la grosse forme bacillaire par les procédés suivants :

Par inoculation sous-cutanée au cobaye de 1 à 2 centimètres cubes de culture en bouillon on trouve, après la mort, la grosse forme bacillaire dans l'intestin grêle et le gros intestin, mélangée à la petite forme; en cultivant sur gélose la pulpe du foie de la rate et du poumon, on trouve souvent les deux formes bacillaires dans l'enduit blanchâtre qui coule au fond des tubes de culture.

Si, d'autre part, on ensemence sur divers milieux solides, jaune d'œuf, viande de bœuf, caséine..., etc., *très peu mouillés*, une culture sur gélose, elle passe très rapidement à l'état mycélien. On voit qu'il s'y forme de gros filaments mycéliens de 1 μ 2 (et plus gros) qui émettent des filaments plus fins. Le développement de ces filaments mycéliens de diver-

ses tailles nous fait comprendre pourquoi il existe, dans les cultures, des bacilles minces et des bacilles épais; c'est parce qu'il s'y forme des filaments mycéliens gros, *sur lesquels naissent des filaments moins larges*, et que tous les filaments, gros et minces, se segmentent en bacilles. Les bacilles gros ont bien été vus par les bactériologistes; ils les appellent formes d'involution; Kolle[1] les qualifie « d'individus épais, boursouflés, qui se colorent difficilement et sont des formes d'involution ou de dégénérescence ». Si l'on ensemence en bouillon la culture sur milieux solides parvenue à cet état, elle reproduit une culture bactérienne contenant, soit uniquement des éléments bacillaires larges, soit un mélange d'éléments larges et minces.

4° Des masses germinatives. On en trouve à tous les états de développement; les masses germinatives complètement formées ont l'apparence, soit d'un élément granuleux de forme ronde, ovale ou irrégulière, contenant un noyau rond, de grosseur variable, souvent très gros (5 à 10 μ ou même plus). D'autres masses germinatives ont, soit l'apparence d'une masse sphérique de 8 à 12 μ de diamètre, fortement basophile, qu'on pourrait prendre pour un leucocyte mononucléaire, soit d'une masse ovale uniformément basophile ou contenant seulement un noyau basophile. Dans certaines cultures, on remarque des masses germinatives dès le deuxième jour; on en trouve presque toujours dans les cultures âgées.

5° Dans les vieilles cultures se forment souvent des éléments très gros, de forme irrégulière, en forme de fuseaux ou de doubles fuseaux collés bout à bout; certains éléments sont gonflés par place, d'autres ont la forme d'un cône. Ce sont, soit des éléments de segmentation mycélienne, soit des masses d'agglomération de forme irrégulière.

6° Des granulations de diverses tailles. Elles sont animées du mouvement brownien. Ce sont les zymospores de la culture; elles constituent la *toxine*. Elles proviennent, soit des éléments bacillaires qui expulsent leur protoplasme basophile sous forme de granulations, soit de fins filaments mycéliens très tortueux, ramifiés, sur lesquels elles naissent directement sous forme de fines spores basophiles presque sessiles; ces filaments formateurs des zymospores émanent, soit le plus généralement de spores rondes ou ovales de 1 μ, soit de petites masses germinatives de 1 à 3 ou 4 μ et même de masses plus grosses. Ils peuvent se développer

1. Kolle et Hestche, *Bactériologie expérimentale*, page 107.

même sur les gros bacilles qui jouent ainsi directement le rôle de masses germinatives. Une masse considérable de ces filaments se développe dans l'intestin des cobayes qui ont reçu 1 à 2 centimètres cubes d'une culture de vibrion en injection sous-cutanée.

Examinée entre lame et lamelle, une culture de vibrion montre des éléments bacillaires très mobiles et des zymospores animées d'un vif mouvement brownien. On a considéré ces mouvements comme actifs et dus à un cil vibratil placé à l'extrémité du vibrion.

Ces mouvements ne sont pas actifs; ils sont passifs et dus à une zymospore qui, accolée à un bacille, l'entraîne dans son mouvement. En suivant les éléments dans leurs mouvements passifs, on arrive à distinguer la zymospore qui les entraîne et à percevoir ses mouvements propres. L'examen de la culture montre qu'un chapelet de bacilles, un long filament mycélien, une masse germinative ou un élément quelconque même informe, est aussi bien entraîné qu'un bacille par une ou plusieurs zymospores qu'on distingue nettement.

L'examen direct des bacilles, fortement colorés par le dahlia, montre qu'ils ne possèdent pas de cils vibratils. Les gros éléments bacillaires de 1 μ à 1 μ 2 émettent souvent des filaments mycéliens; mais ils peuvent en émettre aussi bien sur les côtés qu'aux extrémités, et ces filaments portent souvent plusieurs zymospores qu'ils ont formées. Le filament peut être uni ou ondulé, mais il est un filament germinatif et non un cil.

Après cette étude des éléments des cultures de vibrions, signalons qu'un vibrion d'une origine déterminée peut se présenter sous plusieurs formes différentes suivant le traitement auquel il a été soumis; s'il est perpétué sur gélose et cultivé à 38°, il prendra une autre forme que s'il est conservé à la température ambiante et perpétué en bouillon; s'il a passé plusieurs fois par l'animal et si on l'a cultivé ultérieurement en milieu artificiel, il pourra se développer, soit sous la forme bacillaire mince, soit sous la double forme mince et épaisse; il pourra présenter seulement des formes droites ou un mélange de formes arquées et droites; il pourra même se développer uniquement sous la forme de granulations, sans qu'on puisse y rencontrer un seul bacille.

L'évolution des cultures est aussi variable que la forme des éléments; la destinée des bacilles est de former des masses germinatives. Dans certaines cultures, les bacilles se fragmentent très rapidement en trois ou quatre granulations qui s'unissent pour former des masses germinatives; dans d'autres cultures du même vibrion, la division en granules semble

ne pas exister et les masses germinatives se forment par agglomération de bacilles non segmentés; d'autres fois, dans les cultures à formes arquées, le bacille se recourbe complètement sur lui-même et se fond en une masse ronde qui s'unit à d'autres; ou encore, l'extrémité d'un filament se recourbe plusieurs fois sur elle-même dans différents sens pour former un peloton qui se fusionne en une masse germinative. Dans les cultures possédant la grosse forme bacillaire qui se segmente en gros coccobacilles, ceux-ci se groupent en amas qui agglomèrent plusieurs bacilles basophiles minces ou larges, pour former une masse germinative.

Comme on le voit, la forme des éléments et leur évolution sont des plus variables et cette variation s'observe pour un même vibrion d'origine connue.

Ce fait est d'une grande importance, car il montre qu'on ne peut pas se baser sur les caractères morphologiques d'un seul élément bactérien pour déterminer si un germe trouvé dans les selles d'un malade est du choléra. Il faut, pour cette détermination, étudier toutes les formes évolutives de l'élément bactérien; un autre contrôle également sûr est réalisé par la transformation du germe en la forme *Penicilium* de la moisissure originelle; cette forme est très distincte et caractéristique.

***

Nous terminerons cette étude par quelques mots relatifs au phénomène de Pfeiffer. On sait que des vibrions, injectés dans la cavité abdominale d'un cobaye avec du sérum d'un animal immunisé, s'y transforment rapidement en granules, puis disparaissent totalement. On dit qu'ils ont été détruits, bactériolysés par le sérum. Cette description du phénomène est incomplète. Dans ces expériences, les bacilles se transforment bien en granules qui, eux-mêmes, disparaissent; mais, si on ne trouve plus ces granulations flottant isolément dans le liquide, on trouve dans celui-ci un nouvel élément qu'elles ont formé : des masses germinatives caractéristiques. On a observé que des leucocytes apparaissent dans le liquide; mais on les a pris pour des leucocytes normaux du cobaye qui arrivent dans le liquide pour phagocyter les vibrions; ces leucocytes n'ont pas cette origine; il en est peut-être quelques-uns qui appartiennent au cobaye; mais la presque totalité des leucocytes apparus sont ceux de la culture du vibrion et sont les masses germinatives formées

par celle-ci. Les vibrions se transforment en granulations, et celles-ci s'agglomèrent en masses germinatives.

Pour démontrer nettement le sens réel du phénomène, il est nécessaire d'établir une distinction entre les leucocytes normaux du cobaye et les masses germinatives provenant de la transformation des éléments bactériens des amanites citrine et phalloïde, avec lesquelles ils ont une certaine ressemblance. Cette distinction a été faite facilement. J'ai photographié les masses germinatives *des cultures in vitro* des amanites citrine et phalloïde et les étapes de leur formation. J'ai ainsi constaté que les corps qu'on retire du péritoine du cobaye sont identiques aux mosses germinatives de la culture in vitro.

D'autres constatations permettent d'affirmer, avec toute certitude, que les leucocytes formés sont ceux de la culture et non pas ceux du cobaye. En effet, les masses germinatives ou leucocytes des cultures in vitro d'amanite citrine sont nettement différentes de celles des cultures d'amanite phalloïde. Or, les masses germinatives qu'on retire du péritoine du cobaye qui a reçu une culture bactérienne d'amanite citrine, sont identiques à celles de cette culture in vitro et *très différentes* de celles qu'on retire du péritoine du cobaye qui a reçu une culture d'amanite phalloïde, et qui sont elles-mêmes identiques à celles qui apparaissent dans le péritoine.

Ainsi, les formes des leucocytes qui apparaissent dans le péritoine du cobaye, dans lequel on injecte une culture bactérienne, *sont très différentes suivant l'espèce injectée, et ressemblent toujours aux masses germinatives in vitro de cette espèce.* S'il s'agissait des leucocytes du cobaye, ils seraient toujours identiques, quelle que soit l'espèce bactérienne injectée. Or, non seulement les leucocytes qui apparaissent dans le péritoine de l'animal sont identiques à ceux de la culture bactérienne injectée, mais encore ils sont très différents de ceux du cobaye.

Une autre preuve aussi démonstrative de l'origine des leucocytes est fournie par l'examen du contenu de l'intestin grêle des cobayes qui ont reçu, en injection sous-cutanée, un ou deux centimètres cubes d'une culture de vibrions cholériques ou d'amanite citrine ou phalloïde. Après la mort de l'animal, le contenu de l'intestin grêle est étalé sur une lame, fixé par la chaleur et coloré par le dahlia ; on y observe :

1° Chez les cobayes inoculés avec une culture d'amanite citrine, des masses germinatives identiques, à la fois, à celles que l'on observe dans les vieilles cultures bactériennes sur gélose in vitro, et à celles que con-

tient la cavité péritonéale du cobaye une heure et demie après l'injection, dans cette cavité, de la culture mélangée à du sérum immunisant.

2° Chez les cobayes inoculés avec une culture d'amanite phalloïde, des masses germinatives identiques à celles que l'on observe dans le péritoine (Expérience de Pfeiffer) ou dans les cultures in vitro.

Il y a donc là une autre démonstration décisive de l'origine des masses germinatives formées, car, l'inoculation de la culture étant faite sous la peau, on ne pourrait pas soutenir que les masses germinatives (leucocytes hétérogènes) que l'on observe dans l'intestin ont traversé la paroi abdominale; ce fait est impossible en raison des fortes dimensions des éléments et n'a, d'autre part, aucune raison d'être apparente, la phagocytose n'existant pas.

On constate d'ailleurs que, dans les deux cas, l'intestin contient de nombreux bacilles droits des deux tailles habituelles, minces et larges, caractéristiques des cultures des amanites citrine et phalloïde; ce sont donc les zymospores de la culture injectée dans le tissu conjonctif sous-cutané qui, pullulant dans tout l'organisme, ont traversé la muqueuse intestinale et reconstitué la culture bactérienne dans l'intestin.

Il y a donc là deux preuves distinctes et décisives de l'origine des masses germinatives formées. Les masses germinatives retirées du péritoine des cobayes, ainsi que celles des cultures in vitro, ont été photographiées et figureront dans une publication ultérieure.

On peut, d'ailleurs, s'assurer facilement que le sérum de l'animal immunisé possède seulement une action accélératrice de l'évolution des vibrions, en suivant celle-ci sur les éléments injectés dans la cavité péritonéale du cobaye avec de l'eau salée au lieu de sérum immunisant. L'évolution de la culture injectée a lieu, dans ce cas, comme dans l'expérience de Pfeiffer, *mais moins vite*. J'ai suivi cette évolution pour les cultures d'*Amanita citrina* et d'*Amanita phalloïdes*. Pour la première, si l'on retire la culture injectée sans immun-sérum dans la cavité abdominale une heure un quart après l'injection, on observe que presque tous les bacilles se sont transformés en granulations, et que celles-ci se réunissent en gros amas pour former des masses germinatives; beaucoup de masses sont déjà formées; il ne reste plus qu'un très petit nombre de bacilles non fragmentés en granules.

Pour la culture de l'amanite phalloïde, l'évolution est encore plus nette. Ayant injecté 2 centimètres cubes de sérum immunisant dilué, additionné de culture bactérienne (1 cc. 2 de sérum au 1/250^{e}, 0 cc. 8

de culture), je constatai qu'au bout d'une heure un quart il ne restait pas une goutte de liquide dans la cavité péritonéale. Il fallut ajouter de l'eau salée sur la masse intestinale et agiter celle-ci pour pouvoir contrôler, par l'examen du contenu de l'eau, s'il restait des bacilles dans la cavité péritonéale. Ils avaient à peu près totalement disparu.

Dans une autre expérience, ce fut un mélange d'eau salée (1 cc. 2) et de culture d'amanite phalloïde (0 cc. 8) qui fut injecté dans la cavité abdominale. Au bout d'une heure un quart, comme dans l'expérience précédente, il ne restait pas trace de liquide dans la cavité péritonéale; de l'eau salée étant répandue sur la masse intestinale et celle-ci étant agitée, je ne trouvai plus que de rares bacilles dans l'eau, mais, par contre, de nombreuses masses germinatives. Dans le cas de l'amanite phalloïde, l'évolution des vibrions est donc à peu près aussi rapide quand ils sont injectés seuls dans la cavité péritonéale que quand ils y sont injectés avec du sérum immunisant.

Le phénomène de Pfeiffer ne consiste donc pas dans une bactériolyse des vibrions, mais seulement dans une accélération de leur évolution. L'effet du sérum de l'animal immunisé est, non pas de détruire des vibrions, mais d'accélérer leur transformation en granulations, puis l'agglomération de celles-ci en masses germinatives; il a donc une action sur la phase bactérienne de la maladie qu'il raccourcit.

Le phénomène de transformation des vibrions en granules et de leur groupement en masses germinatives est normal, naturel, constant, pour tout vibrion introduit dans l'organisme, et nullement provoqué par le sérum immunisant; ce sérum ne fait qu'accélérer ce phénomène normal.

Caractères des cultures bactériennes des Amanita phalloïdes et Amanita citrina.

Les caractères des cultures des vibrions cholériques étant établis, nous étudierons maintenant les cultures bactériennes des *Amanita citrina* et *phalloïdes*.

On obtient facilement une culture bactérienne de ces champignons en déchirant en deux parties le pied ou le chapeau d'un échantillon jeune, cueilli avec soin et non souillé et en raclant avec une fine spatule la surface de la déchirure pour en obtenir une pulpe semi-liquide que l'on ensemence en bouillon conservé à la température ambiante. Dès le lendemain ou le surlendemain, la culture se trouble et végète.

Je ne décrirai pas les formes des éléments de ces cultures, car, pour les caractériser, il me suffira de dire qu'elles sont rigoureusement identiques à celles des vibrions de différentes origines isolés des selles de cholériques, et que tout ce qui vient d'être dit au sujet des cultures de ces vibrions s'applique intégralement aux cultures bactériennes des *Amanita citrina* et *Amanita phalloïdes*.

L'amanite citrine, ensemencée en bouillon, donne assez souvent naissance, au début, à une culture pure de la grosse forme bacillaire de 1 μ à 1 μ 2 de large; cette forme est tellement distincte de l'aspect connu des vibrions cholériques, qu'un bactériologiste l'éliminerait immédiatement comme étant une espèce très différente. Cependant, si l'on suit cette culture, on voit qu'au bout de quinze à vingt jours les éléments se segmentent en granulations. Certaines de celles-ci germent et donnent des arborisations touffues formées de fins spirilles; d'autres se réunissent en masses d'agglomération avec quelques-unes des précédentes; puis les jours suivants, la forme bacillaire mince en forme de vibrion de Koch apparaît dans la culture. Celle-ci, ensemencée à ce moment, reproduit d'emblée une culture de vibrion de Koch contenant en plus quelques éléments larges, mais peu nombreux. Cette culture est des plus caractéristiques; elle contient, à côté des éléments segmentés caractéristiques, des filaments non segmentés dont la forme particulière, très irrégulière, en spirale, en crosse, en S, en U ou quelquefois droite, fait comprendre que, suivant la position des points de segmentation, les éléments formés ont la forme d'une virgule, d'un demi-cercle, même d'un cercle presque fermé, d'un S, d'un U ou d'un bâtonnet droit. Ces diverses formes ont été photographiées au moment même de la segmentation à côté de filaments mycéliens de formes caractéristiques encore non segmentés, mais portant déjà les traits de segmentation visibles. Ces photographies figureront dans une autre publication avec celles des différentes formes des éléments des cultures bactériennes des amanites citrine et phalloïde.

Les éléments bacillaires des cultures des amanites citrine et phalloïde peuvent affecter presque uniquement la forme de bâtonnets droits et minces de 0 μ 6 ou 0 μ 7 sur 2 μ environ; dans ce cas, il devient impossible de les distinguer spécifiquement si ce n'est d'après la forme des masses germinatives.

Dans les cultures in vitro, c'est l'*Amanita citrina* qui s'identifie de la façon la plus parfaite, comme dans les formes gonidiennes des moisissures, avec le vibrion de Koch. C'est donc elle que je considère, actuel-

lement, comme l'agent pathogène habituel du choléra, bien que l'amanite phalloïde donne également des cultures de vibrions cholériques à peu près aussi virulentes.

Les éléments bacillaires de ces cultures, gros et minces, se segmentent en granulations. Celles-ci, surtout dans les cultures âgées, germent et émettent des filaments mycéliens très fins, spiralés dont les ramifications sont constituées par de fins spirilles peu colorables par les couleurs basiques. Il se forme ainsi des masses considérables de ces arborisations.

Quand les cultures végètent dans l'organisme animal, cette germination des granulations se produit avec une extrême rapidité; dans le péritoine du cobaye, il existe déjà une masse considérable de ces arborisations spirillaires une heure après l'injection ; les masses germinatives de toutes tailles en émettent elles-mêmes.

En raison de l'extrême rapidité du développement de ces arborisations qui englobent tous les éléments de la culture dans un réseau touffu, il apparaît très nettement que, quand elles se développent dans le sang, elles forment de gros amas dans lesquels sont englobées les zymospores et probablement un grand nombre de globules rouges du sang. Ces amas qui accaparent les zymospores et ne peuvent vraisemblablement pas franchir les capillaires, sont évidemment la cause directe de l'hypothermie, de la cyanose, de l'abaissement de la pression artérielle des cholériques. Ces phénomènes, qui, comme ceux de l'intoxication aiguë ou plutôt de la contamination directe par les amanites vénéneuses, sont identiques à ceux du choc anaphylactique, sont donc provoqués par la même cause qui détermine celui-ci : l'agglutination des zymospores normales du sang.

Dans l'intoxication aiguë par les amanites, ce sont les zymospores du champignon, non détruites par l'ébullition, qui pénètrent dans le sang, y végètent et provoquent les phénomènes caractéristiques du choléra aigu [1].

1. Ce mécanisme de l'intoxication par les amanites m'a incité à examiner la constitution des venins et à rechercher le mode de leur action. Le venin de la vipère est un liquide chargé de zymospores de la moisissure organique de l'animal. Ensemencé en bouillon, il donne une culture bactérienne. C'est donc vraisemblablement par leurs seuls éléments végétatifs, les zymospores, que les venins agissent sur les animaux Ils sont des virus et non pas des liquides agissant par des substances chimiques toxiques ; inoculés, ils agissent comme un virus filtrant ou, plus simplement, comme une culture bactérienne filtrée (toxine) ; les éléments de ces virus développent dans l'organisme inoculé une culture bactérienne de la moisissure organique de l'animal porteur du venin.
Ce sujet, qui est à l'étude, sera développé dans une publication ultérieure.

J'ai obtenu également les cultures bactériennes d'autres espèces d'amanites, notamment de l'*Amanita muscaria* (dont les éléments sont très voisins de ceux de l'*Amanita phalloïdes*, de l'*Amanita cæsarea*.

Il est évident que les *Amanita verna*, *Amanita pantherina*, qui sont très vénéneuses, donnent également des cultures bactériennes très virulentes dont les éléments doivent être compris dans la série des vibrions cholériques. Les amanites comestibles doivent donner également des cultures virulentes.

Les cultures des *Amanita citrina* et *phalloïdes* possèdent les caractères suivants :

1° Il s'y forme souvent, au bout de quelques jours, une matière visqueuse comme du blanc d'œuf, qui tombe au fond de la culture. La matière visqueuse formée dans les cultures d'*Amanita citrina* contient, en plus, des grumeaux jaunâtres.

2° Les cultures sur gélose, ensemencées par attouchement avec l'extrémité d'un fil à extrémité mousse, ont le même aspect que les cultures de vibrions cholériques.

3° Comme les vibrions cholériques, les éléments de ces cultures ne prennent pas le Gram.

4° Elles sont extrêmement virulentes. En inoculation sous-cutanée, elles ont la même virulence que les cultures de vibrions cholériques et tuent le cobaye en dix jours environ. En inoculation intra-péritonéale, leur virulence est variable et difficile à fixer, de même que celle des vibrions cholériques perpétués depuis longtemps sur milieux artificiels; je n'ai pas recherché cette virulence sur les cultures d'origine récente.

Les caractères d'agglutinabilité de ces cultures sont à l'étude; ils demandent des recherches plus attentives qui sont seulement à leur début et dont il ne peut-être question ici.

Mais quoi qu'il en soit de leur resultat, l'identité parfaite des éléments et des caractères des cultures d'*Amanita citrina* et d'*Amanita phalloïdes* avec ceux des cultures des vibrions cholériques conduit à conclure que ces deux champignons sont les sources originelles des deux agents les plus virulents du choléra.

De l'étude faite, il paraît ressortir que c'est la culture bactérienne de l'*Amanita citrina* qui réalise l'identité la plus parfaite avec celle du vibrion de Koch, celle de l'*Amanita phalloïdes* s'en écartant si peu que seule la détermination des formes gonidiennes peut permettre de différencier les cultures avec certitude.

Si l'on ajoute à cette identité le fait que les vibrions cholériques ont pu être transformés en leurs formes gonidiennes *Penicilium* et *Mucor* qui sont très spéciales, caractéristiques, et sont celles des *Amanita citrina* et *Amanita phalloïdes*, on conclut avec certitude, sans aucun doute possible, *que les cultures bactériennes de vibrion cholérique ou vibrion de Koch, sont celles des Amanita citrina et Amanita phalloïdes, et que ces deux champignons sont les sources originelles du choléra.*

Ils ne sont pas les seuls ; les autres espèces d'amanites vénéneuses, et même les amanites comestibles, fournissent des cultures bactériennes qui ont des propriétés pathogènes semblables.

Mais il n'est guère, parmi les amanites vénéneuses, que les amanites citrine, phalloïde et muscaria qui puissent être retenues comme source originelle du choléra, en raison de leur pullulation qui est considérable en certaines années. Les autres amanites vénéneuses, *Amanita verna, Amanita pantherina, Amanita virosa, Amanita alba, Amanita cariosa*, etc., ne peuvent guère constituer un danger notable d'infection cholérique en raison du nombre très faible d'individus qui se développent. Par contre, les espèces comestibles, qui se développent en quantité considérables, développent en pourrissant une culture bactérienne pathogène : dans ce groupe on peut citer les *Amanita rubescens, Amanita spissa, Amanita junquillea, Amanita vaginata*, etc.

Cette étude nous conduit enfin à une autre conclusion : *l'empoisonnement par les amanites vénéneuses, notamment par les Amanita citrina et phalloïdes est une infection cholérique suraiguë, provoquée seulement par les zymospores de ces champignons non détruites par l'ébullition.*

Il est donc probable que les selles des individus morts à la suite d'ingestion de ces amanites contiennent des éléments reproducteurs des cultures des vibrions cholériques et sont capables de contaminer d'autres individus.

Causes du développement des épidémies cholériques.

Il est maintenant nettement établi que le choléra se développe chez les individus par ingestion d'eau contaminée.

Une épidémie localisée à l'asile d'aliénés de Nietleben, en 1892-1893, fut provoquée par la contamination de la canalisation d'eau potable; les filtres étant détériorés laissèrent passer des eaux de la Saale dans laquelle on retrouva les vibrions cholériques.

En août-novembre 1892, la ville de Hambourg fut atteinte d'une épidémie de choléra d'une grande violence (plus de mille cas par jour à un certain moment), tandis que la ville d'Altona restait à peu près indemne, car il ne s'y développait que quelques cas sporadiques.

Cependant, aucune limite ne sépare les deux villes qui font partie de la même agglomération et sont unies si intimement que, fréquemment, une même rue qui commence à Hambourg se termine dans Altona.

L'épidémie fut expliquée par le fait que les deux villes étaient alimentées par deux canalisations d'eau potable distinctes. Celle qui alimentait Hambourg était de l'eau non filtrée provenant de l'Elbe; celle qui alimentait Altona, de l'eau de même provenance, mais filtrée.

Il fut également démontré que l'épidémie de 1892, dans la banlieue de Paris, était d'origine hydrique.

Il existe d'assez nombreux cas d'épidémies localisées pour lesquelles l'importation du choléra, venant d'une région infectée, n'a pas pu être prouvée. On a cru à cette importation, purement hypothétique :

1° Parce qu'on sait que l'agent pathogène du choléra est de nature bactérienne.

2° Parce qu'on a admis que le foyer originel du choléra est l'Inde et qu'il provient toujours (transporté par les navires et par l'homme), soit de cette région, soit d'une autre région asiatique (ou d'Egypte), contaminée elle-même par le foyer originel.

La détermination de la nature de l'agent pathogène du choléra et de sa source originelle montre que cette explication de l'origine des épidémies n'est pas exacte; cet agent pathogène est la culture bactérienne des amanites citrine et phalloïde. Ces deux champignons pullulent dans les bois, dans toute l'Europe; leur évolution naturelle aboutit, au bout de huit à quinze jours de croissance, à la pourriture; le pied et le chapeau se liquéfient et s'affaissent sur le sol en formant une masse visqueuse

d'odeur nauséabonde, qui laisse écouler dans le sol la culture bactérienne qu'elle développe. S'il survient une pluie torrentielle, cette culture bactérienne et même la masse de cette pourriture sont entraînées avec les eaux de pluie dans les rivières.

Cette source de contamination de l'eau peut prendre une grande intensité en raison du nombre considérable d'individus de cette espèce qui pullulent dans les bois. La contamination est grave parce que la culture bactérienne est peu exigeante quant aux qualités du milieu de culture, et se développe facilement dans l'eau contenant un peu de matières organiques, ce qui est le cas pour les eaux qui s'écoulent sur le sol et pour les eaux de rivière.

Il est à noter, d'autre part, que la pullulation des amanites citrine et phalloïde (comme d'autres champignons d'ailleurs) est très irrégulière et varie chaque année. En 1921, je remarquai une pullulation très accentuée des amanites dans le département du Doubs. En 1922, il y en eut moins; en 1923 et 1924 elles devinrent rares et manquèrent même complètement dans certains bois où, en 1921, on aurait pu en compter, en certains points, au moins un ou deux individus et même plus, par mètre carré.

Il existe donc des années de grande pullulation des amanites; je crois que ce sont surtout les années dont l'été présente des périodes successives de chaleur et de pluie, et qui succèdent à une année déjà pluvieuse. La multiplication des amanites citrine et phalloïde, déjà notable la première année, devient considérable l'année suivante.

La culture bactérienne des amanites citrine et phalloïde, qui se développe toujours naturellement sur le sol quand ces champignons pourrisent et s'affaissent, est donc entraînée par les eaux de pluie et, notamment, *par les eaux de pluie qui s'écoulent des coteaux en pente prononcée sans pénétrer dans le sol.* Sur les coteaux, la pourriture des amanites et leur culture bactérienne sont donc entraînées directement dans les rivières. *Cet entraînement peut se produire dans l'espace d'une heure, à l'occasion d'une pluie torrentielle, au cours d'un orage*; la contamination de l'eau est très notable *si cette pluie torrentielle survient en pleine période de développement des amanites ;* elle devient considérable et exceptionnelle si cette pluie se produit dans une année où la pullulation des amanites est également exceptionnelle. Ajoutons que la pluie, qui entraîne la culture bactérienne des amanites, *accélère en même temps leur pourriture.*

Les courbes du développement de l'épidémie de Hambourg montrent que, débutant le 16 août 1892, elle atteignit son maximum du 26 août au

1er septembre, puis déclina progressivement pendant le mois de septembre pour se terminer vers le 15 octobre; il n'y eut plus que quelques cas rares du 15 octobre au 15 novembre, tandis que du 25 août au 3 septembre il y avait 900 à 1000 cas par jour. *La période du 15 août au 15 septembre correspond précisément, pour une année chaude et humide, à celle du développement des amanites citrine et phalloïde;* ce développement se poursuit plus faiblement jusqu'au 1er octobre; de là au 15 octobre, on ne rencontre plus que de rares individus; depuis le 15 octobre et après le 1er novembre, ils disparaissent.

Il serait donc intéressant de connaître pour l'épidémie de Hambourg :

1° S'il y a eu une pullulation des amanites phalloïde et citrine aux mois d'août et septembre 1892 dans les régions boisées de la vallée de l'Elbe et aux environs de Hambourg.

2° S'il y a eu dans la vallée de l'Elbe, et notamment dans la région inférieure, une pluie torrentielle ou une série de pluies, dans la période comprise entre le 8 ou 10 août et le 16 août 1892.

Il est probable que ces deux conditions ont dû être remplies, *puisque la culture bactérienne du vibrion cholérique est celle des amanites citrine et phalloïde, et que ces deux champignons, sources originelles du vibrion cholérique, existaient sûrement dans la vallée de l'Elbe et aux environs de Hambourg au moment de l'épidémie.*

On a pensé que l'épidémie de Hambourg pouvait être due au reflux, dans l'Elbe, de la marée entraînant les eaux contaminées du port jusqu'au-dessus de la prise d'eau alimentant la ville, ou à la contamination de l'Elbe par des bateliers infectés remontant le fleuve.

Or la contamination d'une rivière ne remonte pas le courant de l'eau ; au contraire elle suit ce courant. Quand une rivière est contaminée, l'infection ne vient pas du bas; elle vient toujours du haut; les vibrions cholériques constatés dans l'Elbe ou dans la Saale (épidémie de Nietleben) devaient provenir d'une région plus élevée ou aucun cas de choléra n'avait été antérieurement constaté. D'autre part, une rivière ne peut pas être contaminée par quelques hommes; étant contaminée en un point, celui-ci *ne l'est plus après quelques heures, parce que la culture suit le courant de l'eau;* il ne peut pas y avoir beaucoup d'hommes contaminés parce que, dans ce cas, il y aurait nécessairement des cas de choléra avérés.

La preuve de ces assertions est d'ailleurs contenue dans le fait que, dans la région du cours supérieur d'un fleuve, l'épidémie peut sévir avec

une intensité beaucoup plus considérable que dans la région maritime de son embouchure. Ainsi, dans les épidémies de 1873 et 1894 de la vallée de la Vistule, il y avait :

Pour l'épidémie de 1873, 1271 cas à Kiela et 1000 à Radom, dans la région supérieure de la Vistule, tandis qu'il n'y en avait que 248 à Plosk (cours moyen), 374 à Dantzig et 564 à Kônigsberg.

Pour l'épidémie de 1894, 470 cas à Kiela, 415 à Radom (région supérieure), pour 190 cas à Plotsk, 40 à Bromberg (région moyenne), 14 cas à Dantzig et 4 à Kônigsberg (région maritime).

Il apparaît que la région supérieure d'un fleuve est contaminée plus gravement que la région inférieure, parce qu'elle est plus boisée et montagneuse, c'est-à-dire plus riche en amanites, et réalise mieux que la région inférieure les conditions de l'entraînement de la pourriture par les eaux de pluie qui descendent directement dans les rivières sans pénétrer dans le sol, c'est-à-dire sans subir de filtration.

Les éléments bactériens suivent le cours du fleuve, pourra-t-on dire, et devraient contaminer aussi bien les habitants du cours inférieur. On peut y répondre que la culture est beaucoup plus virulente et plus riche près de son point d'émission et que, dans l'eau de rivière, elle ne subit pas une évolution comparable à celle d'une culture en bouillon.

Quoi qu'il en soit de ces considérations, les faits suivants suffisent pour expliquer le développement d'une épidémie cholérique :

1° L'agent pathogène du choléra, qui se présente sous la forme du vibrion cholérique et sous d'autres formes, est la culture bactérienne de la moisissure organique des amanites vénéneuses, notamment des *Amanita citrina* et *Amanita phalloïdes*.

2° Les amanites citrine et phalloïde, qui sont la source originelle de l'agent pathogène du choléra, sont deux champignons vulgaires, très communs dans les bois, dans toute l'Europe (et les autres continents).

3° La végétation de ces champignons est irrégulière. Il existe des années de pullulation considérable.

4° Ces champignons pourrissent naturellement et donnent ainsi une culture bactérienne de l'agent pathogène.

5° Les pluies torrentielles entraînent cette culture bactérienne directement dans les rivières, sans filtration à travers le sol.

6° La période de pullulation des amanites citrine et phalloïde s'étend environ du 1er août (quelquefois du 1er juillet pour l'amanite citrine) au 1er octobre. Le développement des épidémies *primitives* de choléra, non

imputables à une contagion par voie humaine dûment démontrée, a lieu à la même époque.

***

De ces faits, il faut retenir au point de vue pratique :

1° *Que l'agent pathogène du choléra (Vibrion cholérique) est la culture bactérienne des amanites vénéneuses.*

2° Que la source originelle de cette maladie existe en Europe, dans toutes les forêts, celles-ci contenant toutes, communément, les amanites phalloïde et citrine.

3° Que la cause déterminante des épidémies est la pluie violente, trop fréquente, qui entraîne la culture bactérienne des amanites dans les rivières ou dans les eaux potables canalisées.

4° Que, par conséquent, *c'est dans les années où il y aura coïncidence de pluies violentes et prolongées avec une pullulation d'amanites citrine et phalloïde qu'il y aura lieu de craindre le développement des épidémies de choléra.* Il y aura donc lieu, pendant les mois de juillet, août et septembre de ces années, d'exercer une surveillance attentive sur la pullulation des amanites, sur les eaux d'alimentation et sur les eaux de rivière, et, pour plus de sûreté, d'utiliser seulement de l'eau bouillie, même additionnée d'eau de javelle, les zymospores des amanites n'étant pas détruites par l'ébullition seule.

***

Ces causes d'épidémies, déterminées pour le choléra, s'appliquent à d'autres maladies qui nous sont actuellement inconnues ou dont la cause n'est pas déterminée. Il est d'autres espèces de champignons vénéneux, douteux et même comestibles, qui pullulent en quantités considérables dans les bois et les prés et qui donnent des cultures bactériennes pathogènes en pourrissant; parmi ces espèces on peut citer celles des genres *Boletus, Cantharellus, Collybia, Cortinarius*... etc., et surtout celles des genres *Russula* et *Lactarius*. Certains champignons pullulent par moment avec une telle abondance qu'il y aura lieu de rechercher quelles maladies ils peuvent communiquer à l'homme; citons, parmi eux, les *Lactarius piperatus, vellereus et zonarius*, les *Russula delica, nigricans, fœtens, emetica, l'Hebeloma crustulliniforme*..., etc.

J'ai déjà isolé les cultures bactériennes et les formes gonidiennes de la moisissure organique d'un bon nombre de ces champignons; cette étude se poursuit.

PESTE

J'ai réalisé l'étude des transformations des cultures de l'agent pathogène de la peste à l'aide de diverses cultures mises à ma disposition par le Professeur Legroux de l'Institut Pasteur, par le Professeur Teissier et par le Professeur Bezançon.

On obtient très facilement la transformation des cultures en la forme gonidienne *Penicilium* de la moisissure pesteuse en les inoculant au cobaye et cultivant sur gélose la pulpe des organes (poumon, foie, rate); la moisissure apparaît le troisième ou quatrième jour.

J'ai obtenu la transformation directe d'une culture de peste sur gélose (désignée peste *Pecha*, Institut Pasteur) en la transportant sur milieux solides; la forme *Penicilium* s'est développée spontanément sur jaune d'œuf (Fig. 4 et 6, pl. 240). Les figures 1, 2, 3, 5 de la même planche représentent d'autres types de la forme *Penicilium* issue de la même culture, mais obtenue par inoculation au cobaye et culture de la pulpe de ses organes.

Les figures 7, 8, 9 de la planche 240, et 1 à 7 de la planche 241, représentent les divers types de la forme *Penicilium* d'une autre culture de peste (Peste de Marseille, Institut Pasteur); cette forme a été obtenue par la voie indirecte, inoculation au cobaye et culture de la pulpe des organes.

Identification des formes gonidiennes de la moisissure pathogène.

Ayant isolé les formes gonidiennes de la moisissure organique de la plupart des mammifères les plus communs, j'ai été frappé, en obtenant celles du rat [1], par la ressemblance de la forme *Penicilium*, avec celle de la moisissure pesteuse; une analyse plus approfondie démontra une identité complète. Il ne s'agit pas ici d'une forme *Penicilium* que l'on peut rencontrer sur certains rats, mais de celle que donnent tous les animaux de cette espèce, sans exception.

Divers types de la forme *Penicilium* de la moisissure organique du rat

1 Les formes gonidiennes de la moisissure organique du rat ont été obtenues en cultivant la pulpe des organes d'une douzaine d'animaux sains, indemnes de toute lésion.

sont contenues dans la planche 242. Etudiant successivement tous les types de cette planche et les comparant à ceux de la forme *Penicilium* de la moisissure pesteuse, on constatera l'identité qui vient d'être signalée et qui se poursuit jusque dans les formes élémentaires (Fig. 2 et 5, pl. 240, peste; fig. 1, pl. 242, rat).

De cette constatation, il résultait que la moisissure pesteuse devait être une forme végétative de la moisissure organique du rat.

Or le rat a été considéré jusqu'ici comme l'agent *de transmission* de la peste.

Il fallait donc déterminer si cet animal est seulement *un agent de transmission ou de transport* du virus pesteux, ou si son organisme est la source originelle du virus.

Le rat est souvent atteint de peste dont il meurt avec les lésions caractéristiques; mais on sait également que des rats sains peuvent être porteurs du bacille pesteux ou de races de ce bacille non virulentes.

Pour contrôler l'identification de la forme *Penicilium* de la moisissure pesteuse, j'ai cherché à obtenir les formes bactériennes de la moisissure organique du rat. Pour cela, j'ai ensemencé en bouillon une parcelle de pulpe de la rate, du foie, du poumon et du cerveau de rats *(Mus decumanus)* pris dans la ménagerie du Jardin des Plantes. Dans tous les cas, j'ai obtenu une culture bactérienne : les cultures affectent deux types dans lesquels les formes bacillaires sont différentes :

1° Dans un premier type, *tous les éléments* ont la forme de coccobacilles identiques, morphologiquement, au bacille pesteux et disposés en chaînette dans les cultures en bouillon. J'ai obtenu cette forme bacillaire, soit par culture de la pulpe du cerveau du rat (Fig. 8, 9, pl. 241), soit par culture de la pulpe du foie (Fig. 10, 11, pl. 241).

2° Dans un deuxième type, on trouve quelques courtes chaînettes de coccobacilles et, en plus, de nombreux éléments ayant la forme de bacilles de 3 μ environ de long, dont les extrémités sont, en général, amincies et qui se segmentent en deux coccobacilles (Fig. 12, pl. 241), restant groupés par deux; certains coccobacilles se segmentent eux-mêmes pour former deux granulations sphériques. Les coccobacilles de ce type de culture, issus de bacilles longs segmentés, sont plus allongés que les coccobacilles en chaînette.

Ainsi, on peut obtenir des tissus normaux du rat (cerveau et foie, notamment) c'est-à-dire par transformation bactérienne de la moisissure organi-

que de cet animal, une culture bactérienne d'éléments identiques à ceux des cultures du bacille pesteux.

J'ai recherché si le bacille pesteux peut se présenter sous la forme bacillaire longue qui existe dans le deuxième type de culture bactérienne de la moisissure organique du rat décrit plus haut. Pour cela, j'ai inoculé à un cobaye les spores de la forme *Penicilium* de la moisissure pesteuse isolée d'un ganglion inguinal d'un autre cobaye qui avait reçu, sous la peau de la patte du même côté, une culture bactérienne de peste de Marseille. Sur les cultures de la pulpe des organes du cobaye, il se développa, outre la forme *Penicilium* inoculée, une matière crémeuse qui était une culture bactérienne de peste; sur la moisissure développée dans les cultures il se formait également des gouttelettes de liquide contenant la même culture; les éléments de celle-ci sont représentés dans la figure 13, planche 241. On y remarque des coccobacilles courts, d'autres plus allongés, en navette, et enfin *des bacilles longs identiques à ceux des cultures bactériennes de la moisissure organique du rat (Fig.* 12, pl. 241).

Il y a donc une identité morphologique complète entre les formes bactériennes de la moisissure pesteuse et les formes bactériennes de la moisissure organique du rat. Mais ces dernières se différencient des premières par leur virulence. Inoculées au cobaye, elles se montrent moins virulentes que les cultures de peste; elles ne tuent cet animal qu'en trois ou quatre semaines, et les lésions que l'on constate à l'autopsie ne sont pas caractéristiques.

Ce fait signifie-t-il que les cultures de la moisissure organique du rat ne sont pas des cultures de peste, bien que leurs éléments soient morphologiquement identiques à ceux de ces dernières? Il n'a nullement cette signification; il signifie seulement que ces cultures, issues de tissus sains, sont moins virulentes que celles qui sont issues de tissus du rat lésés par une maladie de cet animal, la peste.

Or, l'identité constatée plus haut entre la forme Penicilium de la moisissure organique du rat et la forme Penicilium de la moisissure pesteuse signifie que la peste du rat est une maladie autogène, spontanée, de cet animal, résultant d'une transformation végétative pathologique de sa moisissure organique.

Il y a, entre la moisissure organique normale du rat et la moisissure pesteuse, le même rapport qui existe entre la moisissure organique normale de l'homme et la moisissure cancérisante ou la moisissure tuberculisante humaine.

J'ai exposé jusqu'ici l'état actuel de mes recherches. Elles ont été continuées par de nouvelles qui sont en cours d'exécution et ont pour but :

1° De tenter la reproduction de la peste chez le rat par l'inoculation des cultures bactériennes de sa moisissure spécifique.

2° D'accroître la virulence des cultures de forme pesteuse déjà obtenues et de vérifier les lésions qu'elles produisent avec cette virulence exaltée.

3° De confirmer, par l'isolement et la comparaison d'autres formes gonidiennes de la moisissure organique du rat et de la moisissure pesteuse, l'identité déjà établie par la comparaison des formes *Penicilium* et des formes bactériennes.

J'ai déjà obtenu, dans cet ordre de recherches, la transformation spontanée d'une culture de peste sur gélose en une moisissure du type *Acaulium* (ou *Penicilium brevicaule)* semblable à celle qui a été isolée par culture des organes d'un cobaye inoculé avec la substance d'un tubercule dur, non caséifié, du poumon tuberculisé de l'homme. Cette moisissure, que j'ai obtenue également par culture directe de la matière caséeuse et du tissu pulmonaire tuberculisé de l'homme, dans un cas de tuberculose très distincte, est de couleur ocre (Fig. 7, 8, pl. 173), et je l'avais rapportée à la forme *Acaulium flavum*. La moisissure obtenue par transformation directe d'une culture de peste est également de couleur ocre, comme la précédente.

La culture originale de peste paraît donc être une culture bactérienne coccobacillaire d'une forme grave de tuberculose spontanée et contagieuse du rat.

La recherche de la source originelle du virus de la peste fut rendue difficile par un fait qui, dans l'état actuel des connaissances bactériologiques, serait de nature à faire rejeter à priori, comme nécessairement inexacte, la conclusion qui vient d'être tirée. En effet, on verra, à l'étude de la spirochétose ictéro-hémorragique, que cette maladie est due, non à un spirochète, mais à une moisissure pathogène dont la source originelle a été déterminée : c'est la moisissure organique du rat.

On serait tenté de conclure de ce fait que, si la moisissure organique du rat donne la spirochétose à l'homme, elle ne peut pas lui donner la peste. Une telle conclusion serait une erreur. En effet, la moisissure organique de l'homme subit des transformations les plus diverses qui correspondent à des maladies très différentes les unes des autres : la

tuberculose, le cancer, la pneumonie, de nombreuses maladies caractérisées par la présence du colibacille etc.

D'autre part, l'inoculation au cobaye des diverses formes gonidiennes d'une même moisissure provoque chez lui des lésions très différentes suivant la forme inoculée; les formes *Aspergillus*, *Penicilium*, *Monostérigmate* et *Sporothricum*, par exemple, ont une virulence différente et ne provoquent pas les mêmes lésions. Les formes *Monostérigmate* et *Cephalosporium acremonium* de la moisissure organique de l'homme tuberculisent le cobaye, tandis que la forme *Sporothricum* de la même moisissure ne le tuberculise pas.

Il en est de même pour la moisissure organique du rat; ses diverses formes gonidiennes n'ont pas la même virulence et ne provoquent pas les mêmes lésions; elles provoquent des maladies *qui ont la même source originelle, mais qui sont cliniquement différentes :* la forme *Aspergillus* provoque la *Spirochétose* ictéro-hémorragique, tandis que les formes *Monostérigmate* et *Acaulium* provoquent des lésions très différentes qui seront décrites ailleurs, leur étude étant actuellement en cours.

FIÈVRE DE MALTE

L'agent pathogène de cette maladie, le *Micrococcus melitensis*, a été étudié à l'aide d'une culture mise à ma disposition par le Professeur Legroux, de l'Institut Pasteur, et dénommée *M. melitensis* 3. Une culture bactérienne sur gélose se transforma spontanément en la forme *Penicilium*. Trois types de cette forme sont représentés dans les figures 1, 2, 3, de la planche 290. Ces types paraissaient rudimentaires; une forme plus parfaite fut recherchée par inoculation de ce *Penicilium* au cobaye et culture de ses organes; les divers types ainsi obtenus sont contenus dans la planche 243.

Ultérieurement, en recherchant et étudiant les formes gonidiennes de la moisissure organique de l'orange, je constatai sans difficulté l'identité de sa forme *Penicilium* avec celle du *Micrococcus melitensis* (Pl. 244).

De cette identification, il résultait que l'agent pathogène de la fièvre de Malte est la moisissure organique de l'orange sous la forme de sa culture bactérienne. Comme il existe plusieurs races de *Micrococcus melitensis*, je fis également l'isolement des formes gonidiennes du citron et je cherchai à obtenir les cultures bactériennes de l'orange et du citron en ensemençant, en bouillon, la pulpe de fruits sains. Je constatai ainsi que la forme *Penicilium* du citron est très voisine de celle du *M. Melitensis* et que les cultures bactériennes obtenues à l'aide de pulpe de citron et d'orange sont des cultures de *Micrococcus melitensis*. La culture obtenue avec pulpe d'orange est représentée dans les figures 11, 12, planche 243.

Des études faites sur les cultures de *Micrococcus melitensis* et d'orange ou du citron, il résulte qu'elles ont une tendance marquée à prendre la forme *Micrococcus*, ce qui signifie qu'elles se développent sous la forme de bacilles qui se segmentent très rapidement en granulations dans les cultures; on y retrouve, en effet, de rares bacilles non segmentés. Mais cette forme n'est pas constante; on peut en effet obtenir des cultures bacillaires stables; on les obtient quelquefois par ensemencement direct de pulpe de fruit ou par culture des organes de cobayes inoculés avec cette pulpe.

L'agent pathogène de la fièvre de Malte peut donc se présenter sous la forme *bacillaire* comme sous la forme *Micrococcus*.

Les bacilles se présentent généralement sous la forme de bâtonnets

droits, trapus, de longueur variable suivant leur état de segmentation, mais ayant en général 2 à 3 μ de long sur 0 μ 5 de large environ.

L'agent pathogène de la fièvre de Malte est donc la culture bactérienne de la moisissure organique des différentes espèces du genre *Citrus* (oranger, citronnier, mandarinier, pamplemoussier, bigaradier, cédratier, etc.).

La connaissance de la source originelle de l'agent pathogène de la fièvre de Malte explique pourquoi cette maladie *est localisée aux contrées du littoral méditerranéen, dans lesquelles la végétation des espèces du genre Citrus (Rutacées) est également localisée.* Le transport des oranges, mandarines, citrons, etc., dans tous les pays, explique, d'autre part, les cas isolés et les petites épidémies sporadiques de fièvre de Malte pour lesquels la source de contagion n'avait pas pu être décelée.

Dans les cultures de citronniers et d'orangers, les fruits et les feuilles qui pourrissent en grande quantité sur le sol sont vraisemblablement une des sources les plus importantes du virus. La culture bactérienne qui se forme sur le sol est entraînée par les eaux de pluie. Notons également que la végétation radiculaire de ces végétaux dans le sol y développe, comme nous l'avons vu, une quantité énorme de culture bactérienne de ces végétaux et que celle-ci, entraînée par les eaux de pluie, est également une autre source importante du virus.

Enfin, le fait que des cas de fièvre de Malte s'observent dans des régions où des plantes du genre *Citrus* n'existent pas, prouve que la contamination peut s'effectuer directement par l'ingestion des fruits ; il est vraisemblable que ce sont les fruits en fermentation, c'est-à-dire présentant des régions pourries dans lesquelles la culture bactérienne est développée, qui déterminent la contamination.

MÉNINGITE CÉRÉBRO-SPINALE

J'ai opéré la transformation du méningocoque en la forme *Penicilium* par inoculation au cobaye et au lapin, suivie de culture de la pulpe de leurs organes, d'une culture désignée *Méningocoque A*, mise à ma disposition par le Professeur Legroux, de l'Institut Pasteur.

Cette forme *Penicilium* est représentée dans les figures de la planche 245. Les formes 1 à 5 ont été obtenues par culture des organes du lapin inoculé, les formes 6 à 9 par culture des organes du cobaye; elles sont identiques dans les deux cas.

C'est la seule forme gonidienne que j'ai obtenue jusqu'ici de cette moisissure pathogène que je n'ai pas encore identifiée. Je signale ici sa ressemblance avec certains types de la forme *Penicilium* que j'ai isolée du liquide céphalo-rachidien d'une série de malades atteints d'encéphalite léthargique; or, cette forme *Penicilium* est identique à celle qu'on obtient par culture des tissus cancéreux. Ce fait m'a amené à rechercher si le méningocoque est une des formes bactériennes de la moisissure organique de l'homme; cette recherche est en cours, ainsi que celles de types de *Penicilium* plus nombreux.

GONOCOQUE

J'ai pu obtenir une culture stable de gonocoque en ensemençant en bouillon de veau peptoné glycosé une goutte de pus blennorragique prélevée dans l'urètre ; la culture était conservée à la température ambiante. Reportée sur gélose, elle donna naissance à des colonies de couleur ocre orangé pâle, de la grosseur d'une lentille.

Le bouillon de culture étant filtré sur bougie, et l'appareil maintenu intact, il se développa, à la surface externe de la bougie, de petites colonies d'une moisissure qui était un *Penicilium* (Fig. 7, 8, pl. 247) ; il me fut impossible d'obtenir, par repiquages successifs, une forme plus développée que celle que contiennent les figures 7 et 8. La figure 6 contient la forme parfaite de ce *Penicilium*, obtenu par inoculation directe de pus blennorragique à un cobaye et culture de la pulpe de ses organes. Cette moisissure n'a pas encore été identifiée.

Je signale ici que les globules du pus blennorragique, considérés comme des leucocytes, et dans lesquels on trouve, comme on le sait, des gonocoques englobés, sont des masses germinatives formées intégralement dans la culture et n'ont rien de commun avec les leucocytes normaux de l'organisme ; si on trouve des gonocoques dans leur intérieur, ce n'est pas parce que ceux-ci y sont englobés par le phénomène de la phagocytose, mais simplement parce que ce sont eux qui, conjointement avec les autres éléments figurés de la culture, forment ces masses par le phénomène général d'agglomération des éléments des cultures en vue de la multiplication.

ENCÉPHALITE LÉTHARGIQUE

J'ai cherché à isoler l'agent pathogène de l'encéphalite léthargique, encore inconnu, par l'étude du liquide céphalo-rachidien de malades des hôpitaux de Paris atteints de cette maladie en pleine évolution.

J'ai étudié, en outre, le liquide céphalo-rachidien de deux autres malades (l'un de l'hôpital civil de Cherbourg, l'autre de l'hôpital civil de Besançon) atteints d'une affection qui ne pouvait être rapportée qu'à l'encéphalite léthargique, bien qu'elle n'en ait pas présenté tous les symptômes caractéristiques.

On peut obtenir au moins deux formes gonidiennes du liquide céphalo-rachidien des malades par les procédés suivants :

1° En le conservant à la température ambiante; il s'y développe assez fréquemment une moisissure qui végète à la surface du liquide.

2° En l'ensemençant sur gélose et sur divers autres milieux solides variés; une moisissure spontanée peut se développer sur l'un d'eux.

3° En l'inoculant aux animaux et cultivant la pulpe de leurs organes sur gélose; le troisième ou le quatrième jour, les cultures se recouvrent de la moisissure dont les éléments ont été inoculés avec le liquide céphalo-rachidien.

La planche 246 contient une série de types de la forme *Penicilium* obtenue par culture de la pulpe des organes de cobayes ayant reçu une injection de liquide céphalo-rachidien. Elles se rapportent à deux cas d'encéphalite différents; les figures 5, 6, 12, 13, ont trait à l'un d'eux, toutes les autres au deuxième.

Dans deux autres cas d'encéphalite, j'ai obtenu, pour l'un d'eux, les types *Penicilium* des figures 1, 2, planche 247; et, pour l'autre, le type représenté dans la figure 4, planche 247. Les figures 3 et 5 de cette planche se rapportent au cas d'encéphalite léthargique de l'hôpital de Cherbourg. Dans ce cas, la forme *Penicilium* est née spontanément et directement sur le liquide céphalo-rachidien [1] conservé en vase stérile à la température de laboratoire.

Dans deux autres cas d'encéphalite, j'ai obtenu une moisissure se présentant sous une autre forme gonidienne et la même dans les deux cas. La première, planche 248, a été obtenue dans un cas d'encéphalite

1. Les figures 6, 7, 8, de la même planche se rapportent au gonocoque.

franche des hôpitaux de Paris; la seconde, planche 249, dans un cas d'encéphalite de l'hôpital de Besançon.

Cette moisissure présente la forme gonidienne de l'*Aspergillus minimus* décrit par Bainier.

Dans le premier cas, la forme gonidienne, cependant bien caractérisée dans les figures 4 à 8 de la planche 248, n'est pas franche; un grand nombre de fructifications affectent un autre type qui se rencontre généralement dans les cultures de la forme gonidienne *Sterigmatocystis* à côté des hampes gonidiennes caractéristiques de cette forme (Fig. 1, 2, 3, pl. 248). Il a été établi, en exposant la multiplicité des formes gonidiennes d'une même espèce, que cette forme d'*Aspergillus minimus* (Bainier) est un type rudimentaire de la forme *Sterigmatocystis* vers laquelle il peut évoluer en se développant davantage.

Dans l'autre cas d'encéphalite, la forme gonidienne était franche et ne présentait que le type *Aspergillus minimus* très caractéristique (Fig. 1 à 6, pl. 249).

***

Avant de tenter l'identification des moisissures qui viennent d'être indiquées, il est nécessaire de connaître si elles sont en rapport avec l'agent pathogène de la maladie, ou si elles dérivent simplement de la moisissure organique de l'homme dont les éléments sont toujours contenus en plus ou moins grand nombre dans le liquide céphalo-rachidien. Il est régulier que, par la culture de ce liquide normal ou anormal, on obtienne les formes gonidiennes de la moisissure organique; mais s'il contient en même temps les éléments d'une autre moisissure introduite récemment dans l'organisme par infection, et si on l'injecte à un cobaye, il est impossible que la culture de la pulpe des organes de cet animal ne donne pas naissance à la moisissure hétérogène. L'expérience montre que, sur ce point, la règle est absolue, sans exception. Or, sur dix cas d'encéphalite dans lesquels le liquide céphalo-rachidien, *toujours trouble*, a été expérimenté, je n'ai pas obtenu d'autres moisissures que celles que j'ai signalées. Il est donc certain que les deux moisissures obtenues, ou tout au moins l'une d'elles, se rapportent à l'agent pathogène de la maladie. L'une de ces deux moisissures, celle de la forme *Aspergillus minimus*, est très probablement une forme gonidienne de la moisissure organique de l'homme; j'ai en effet obtenu une moisissure identique, présentant cette même forme gonidienne (Fig. 4, 5, pl. 163), par transformation *directe* d'une culture de tuberculose humaine ensemencée sur milieux solides

(carotte). Or, il a été démontré antérieurement que la tuberculose humaine est une forme végétative de la moisissure organique de l'homme. Cette forme gonidienne peut évidemment appartenir à d'autres êtres vivants, puisque Bainier en a constaté la présence sur des prunes, et que la moisissure qu'il a trouvée sur ces fruits était vraisemblablement une forme gonidienne de la moisissure organique d'un prunier. Ce fait ne supprime pas la valeur de la constatation d'identité précédente; la valeur de l'objection diminue, d'autre part, par le fait que la forme *Penicilium* obtenue du liquide céphalo-rachidien des malades atteints d'encéphalite n'est pas la forme *Penicilium* de la moisissure organique du prunier, mais est certainement celle de la moisissure organique de l'homme avec laquelle tous ses types s'identifient.

Cette identification peut se faire en comparant les divers types de la planche 46, soit avec ceux de la moisissure organique humaine (Pl. 174 et 175), soit avec la forme *Penicilium* obtenue par culture des tissus cancéreux (Pl. 189, 194, 196, 198), qui sont eux-mêmes une forme végétative anormale de la moisissure organique humaine. En particulier, la comparaison des types *Penicilium* contenus dans ces quatre dernières planches avec les types de la planche 246 est tellement suggestive que je n'ai pas hésité à conclure à l'identité.

Je dois donc conclure de ces faits que l'*encéphalite léthargique est une maladie spontanée de l'homme, résultant d'une transformation pathologique de la forme végétative de sa moisissure organique normale. Cette démonstration résulte :*

1° De l'identification, à la moisissure organique humaine, des deux formes gonidiennes *Penicilium* et *Aspergillus minimus*, issues des éléments contenus dans le liquide céphalo-rachidien des malades atteints d'encéphalite léthargique.

2° Du fait que l'injection de ce liquide au cobaye et la culture de la pulpe des organes de l'animal n'a pas donné naissance à d'autres moisissures, fait qui prouve qu'il ne contenait pas d'autres éléments que ceux de la moisissure organique de l'homme.

L'encéphalite léthargique doit donc être comprise dans le cadre des maladies autogènes, spontanées, de l'organisme humain ; elle aurait dû avoir sa place, dans cet ouvrage, à la suite de la tuberculose et de la pneumonie.

Cette conclusion, vérifiée sur dix cas d'encéphalite, ne pourrait être modifiée que par l'isolement ultérieur d'une moisissure hétérogène végétant dans les centres nerveux.

ROUGEOLE

Au cours de l'étude microscopique du sang veineux d'une douzaine de malades atteints de rougeole, j'ai observé et déterminé les éléments caractéristiques de l'agent pathogène dans le sang et j'ai réussi à l'isoler et à le cultiver.

Avec la première culture bactérienne obtenue, j'ai pu, par transformation, obtenir la forme *Penicilium* dont une étude ultérieure a révélé l'identité avec celle de la moisissure organique de la salade appelée laitue *(Lactuca sativa)*.

Examen microscopique du sang.

Le sang veineux du malade en pleine période fébrile et éruptive est défibriné ou citraté. Déposé en couche mince sur une lame, puis séché rapidement et fixé par la chaleur, il est coloré par le dahlia; la préparation est ensuite lavée à l'eau chaude et séchée. Un étalement irrégulier du sang convient mieux à l'examen; il permet de choisir les endroits propices à l'observation, plages claires ou plus opaques.

L'examen de ces préparations permet de constater que le sang veineux contient :

1° Un grand nombre de grosses vésicules sphériques ou en forme de poire, de 25 à 50 μ de diamètre en moyenne (Fig. 1, pl. 250) présentant généralement la trace du pédicule qui les portait; elles sont en général peu colorables par le dahlia; cependant, quelques-unes se colorent assez vivement; cette différence de coloration tient à ce que certaines vésicules sont vides, d'autres encore pleines. Une recherche patiente permet de trouver dans la préparation les filaments mycéliens qui donnent naissance à ces vésicules. Au centre de la figure 1, planche 250, on en voit une encore adhérente au gros filament mycélien qui l'a formée et la porte latéralement; à l'angle supérieur droit de la même figure, on voit une vésicule terminale portée par un filament mycélien dont la segmentation est nettement apparente.

2° Des filaments mycéliens, généralement gros, sur lesquels on peut percevoir les points de cloisonnement, s'ils ne sont pas trop vivement colorés.

3° Une quantité considérable de corps sphériques dont la dimension

varie de 2 à 10 ou 12 μ (Fig. 1 et 2, 3, 4, pl. 245). Ces corps sont les masses germinatives de l'agent pathogène; les petits ou moyens sont en voie de formation par agglutination et agglomération. Plusieurs grosses masses se réunissent parfois pour former une masse géante. Ces diverses masses germinatives sont visibles à un plus faible grossissement, dans la figure 1 planche 250. Ces masses sont basophiles et à des degrés différents, suivant la quantité d'éléments basophiles qui y sont agglomérés. Par une coloration ménagée, on perçoit dans leur intérieur des masses basophiles ou noyaux entourés de protoplasme plus clair.

4° Des éléments bactériens. Ces éléments sont rares, mais, néanmoins, il est facile de les observer en parcourant une préparation. Plusieurs bacilles sont visibles dans la figure 1, planche 250; on en voit un dans les figures 3 et 4, planche 254; ces bacilles ont, en général, environ 3 μ de long sur 0 μ 5 de large; ils ne sont que l'un des éléments bactériens de la culture; celle-ci est polymorphe; elle forme des bacilles plus courts que les précédents et de largeur variable à côté de coccobacilles et de granulations. Seul, l'examen direct à la loupe de ces éléments, dans les figures, peut renseigner exactement à ce sujet (Fig. 5 à 11, pl. 254). Il est vraisemblable qu'à un moment déterminé de l'évolution, probablement tout au début, les éléments bactériens pullulent dans le sang.

Isolement de l'agent pathogène à l'état bactérien.

Cet isolement se fait assez facilement en ensemençant un matras de bouillon de veau peptoné glycosé, conservé à la température du laboratoire (18° environ) avec quelques gouttes de sang pris dans une veine d'un malade en plein état d'éruption.

Transformation de la culture bactérienne en hyphomycète.

La culture peut rester à l'état bactérien ou donner naissance à des colonies mycéliennes immergées qui, avec le temps, finissent par occuper tout le liquide et viennent former à sa surface un voile sur lequel peuvent se développer des fructifications aériennes; la première culture de rougeole que j'ai obtenue a passé par ces deux états (Fig. 2 et 6, pl. 250).

Dès qu'elle fut à l'état mycélien, l'examen microscopique y révéla la présence, sur le mycélium, de vésicules identiques à celles qui avaient été constatées dans le même sang veineux qui avait servi à l'ensemen-

cement ; certains filaments portaient une série de ces vésicules (Fig. 6, pl. 250, gr. 100) ; en se reportant à la figure 1, planche 250, on constatera que le long filament mycélien qu'elle contient devait porter, non une seule, mais toute une série de vésicules semblables, à en juger par les vestiges de pédicule qu'il présente sur son trajet.

En d'autres régions, existaient des vésicules terminales parfaitement identiques à celle qui est rapportée à l'angle supérieur droit de la figure 1 planche 250.

Dans un autre cas, le sang veineux du malade, ensemencé directement sur milieux solides, donna naissance sur viande de bœuf cuite à une forme *Penicilium* portant des fructifications, d'abord très rudimentaires (Fig. 3, 4, 5, pl. 250), puis plus développées bien qu'encore imparfaites (Fig. 7, 8, pl. 250).

L'examen microscopique du type de fructifications rudimentaires y révéla une foule de vésicules terminales identiques à celles que l'on constate dans le sang veineux des malades (Fig. 3, 4, 5, pl. 250) ; cet examen montra, en outre, que les vésicules étaient les sacs dans lesquels se forment les frucifications de la forme *Penicilium* de l'agent pathogène.

Les formes gonidiennes de l'agent pathogène de la rougeole peuvent être obtenues par les procédés suivants :

Dans les cultures de sang des malades sur gélose, il se forme une matière épaisse, louche ou opaque, qui s'écoule au fond des tubes et qui est une culture bactérienne de l'agent pathogène. Reportée sur milieux solides variés, cette culture bactérienne donne naissance, directement, à diverses formes gonidiennes de la moisissure pathogène ; on les obtient aussi et beaucoup plus rapidement, notamment la forme *Penicilium*, en inoculant cette culture au cobaye et en cultivant la pulpe de ses organes sur gélose.

On les obtient également en injectant directement deux ou trois gouttes de sang veineux d'un malade au cobaye, et en cultivant la pulpe de ses organes. Mais, dans ce cas, on doit faire un contrôle attentif des moisissures obtenues, les formes gonidiennes de la moisissure pathogène pouvant être accompagnées, dans les cultures, non seulement par celles de la moisissure organique du cobaye, mais aussi par celles de la moisissure organique de l'homme.

La planche 251 contient les types de la forme *Penicilium* obtenue du sang veineux de trois malades (rougeole n° 5, fig. 1, 2, 3 ; rougeole n° 9, fig. 4, 5 ; rougeole n° 10, fig. 6, 7, 8, 9). Ultérieurement, j'ai obtenu ces

Penicilium avec des types plus parfaits, identiques à ceux de la planche 252, par repiquages successifs. La planche 252 contient, outre deux types des cas de rougeole n° 5 (Fig. 10) et n° 10 (Fig. 6), les types les plus caractéristiques de la forme *Penicilium* obtenue dans un autre cas (rougeole n° 3). La culture du *Penicilium* correspondant à ce cas a été choisie pour cette exposition parce qu'elle dérive d'une culture d'abord bactérienne, puis mycélienne, ayant présenté les éléments caractéristiques qui s'observent dans le sang des malades. Son origine est donc certaine.

Identification de la forme Penicilium de l'agent pathogène.

Les types de la forme *Penicilium* de l'agent pathogène de la rougeole (Fig. 1 à 10, pl. 252) sont très distincts de ceux des moisissures organiques du cobaye et de l'homme. Sous sa forme parfaite, ce *Penicilium* possède un mycélium à gros filaments terminés par des groupes fructifères de forme distincte qui permettent de reconnaître en lui la forme *Penicilium* de la moisissure organique de la salade appelée laitue (*Lactuca sativa*). Cette identification nécessite un examen assez long en raison du polymorphisme de cette espèce quand on l'obtient par culture directe de la pulpe de la tige de la laitue. On arrive plus facilement à l'identification par l'étude directe des préparations de la moisissure que par comparaison des photographies, car de nombreuses fructifications propices à un examen direct ne se prêtent pas à une photographie. Néanmoins, on trouvera dans les planches des éléments de comparaison probants relatifs : soit à la forme du bouquet fructifère terminal (Fig. 7, pl. 253 (laitue), fig. 8, 9, pl. 252 (rougeole)), soit à la forme des groupes de stérigmates (Fig. 6, pl. 252 (rougeole), fig. 7, pl. 253 (laitue)), ou des stérigmates isolément (fig. 7, pl. 253 (laitue), fig. 6, pl. 251, (rougeole)) soit à la forme des stérigmates anormaux (Fig. 1, pl. 253 (laitue), fig 8, pl. 250, (rougeole)), soit à la forme des rameaux latéraux (Fig. 5, pl 253 (laitue), fig. 2, pl. 4, 250, (rougeole)..., etc.

Identification des cultures bactériennes de l'agent pathogène de la rougeole.

L'identification qui vient d'être réalisée est confirmée par la comparaison des éléments des cultures bactériennes de la moisissure organique de la laitue avec ceux des cultures de l'agent pathogène isolés du sang

et avec ceux que contient le sang lui-même. Cette comparaison se fera facilement par l'examen des planches 254 (rougeole) et 255 (laitue).

On a vu que le sang des malades atteints de rougeole contient une grande quantité de masses sphériques de grosseur variable, basophiles (Fig. 1, 2, pl. 254) très distinctes des globules sanguins et des leucocytes. Ce sont les masses germinatives de la culture bactérienne de l'agent pathogène.

Il est facile d'obtenir une culture bactérienne de la moisissure organique de la laitue; il suffit d'ensemencer en bouillon, conservé à 18-22°, un peu de pulpe aseptique de la partie centrale de la tige du végétal. Dans une telle culture on observe, le premier jour, la formation des éléments bacillaires représentés dans les figures 5, 6, planche 255; puis, le deuxième jour et les suivants, la formation de masses germinatives très nombreuses, pullulant dans le bouillon (Fig. 1, 2, 3, 4, pl. 255), identiques à celles qu'on observe dans le sang des malades.

Cet élément est des plus importants pour l'identification, en raison de la quantité considérable qu'on en observe dans le sang des malades.

La première culture que j'ai obtenue, en ensemençant en bouillon du sang d'un malade atteint de rougeole, a donné en une huitaine de jours une culture bactérienne, puis un voile de surface dont les éléments sont représentés dans les figures 7 à 11, planche 254. Un petit fragment de ce voile a été porté dans une goutte d'eau sur une plaque de verre, dissocié, étalé, séché et fixé par la chaleur, puis coloré par le dahlia; les figures 7 à 11 représentent les éléments contenus dans différentes plages d'une telle préparation; dans la figure 10, on voit les éléments mycéliens gros et petits constituant le voile, ces derniers en voie de segmentation bacillaire; les figures 7, 8, 9, 11 montrent la forme des éléments bactériens libérés par segmentation.

On voit, par ces figures, que les éléments de segmentation ou bactériens sont très polymorphes. On trouve dans les cultures :

1° Une grosse forme bacillaire basophile de 4 à 6 μ de long sur 0, μ 6 environ de large, qui se segmente en bacilles plus courts. Cette forme est contenue dans les figures 6 (rougeole 10) et 10 (rougeole 3), planche 254; ces bacilles résultent de la segmentation de longs filaments mycéliens issus de rameaux beaucoup plus gros qui formaient la charpente du voile de la culture.

Cette forme bacillaire appartient bien à l'agent pathogène de la rougeole, puisque les rameaux mycéliens de la culture de rougeole 3 por-

taient des vésicules latérales ou terminales identiques à celles que contient le sang des malades (Fig. 6, pl. 250), fait qui atteste son origine et qui a déjà été exposé plus haut.

2° Dans les premiers jours, la culture contient un élément bacillaire moins long et moins épais que le précédent (2 à 3 μ de long sur 0 μ 3 à 0 μ 4 de large); la figure 4, Pl. 254, représente cet élément observé dans une même culture (rougeole 5) où la grosse forme précédente (Fig. 6) apparut du sixième au septième jour.

3° Des éléments bacillaires gros et moyens, mais qui ne prennent plus que difficilement les couleurs basiques parce qu'ils ont perdu leur protoplasme basophile; ils n'en contiennent plus qu'une petite masse constituant dans l'élément bacillaire un ou deux globules polaires (Fig. 8, pl. 254). On trouve quelques rares bacilles de cette forme, avec de gros et rares bacilles basophiles, dans le sang des malades en période d'éruption (Fig. 3 et 4, pl. 254, rougeole 5).

4° Des éléments courts, extrêmement nombreux, en forme de coccobacilles, possédant souvent un ou deux globules polaires. Ces coccobacilles proviennent de la segmentation des formes bacillaires précédentes, ou, directement, de la segmentation des filaments mycéliens qui donnent naissance à celles-ci (Fig. 8, 9, pl. 254, rougeole 3). On trouve ces coccobacilles dans le sang des malades en éruption, mais rares.

Comparons maintenant ces divers éléments à ceux d'une culture bactérienne de la moisissure organique de la laitue. On a vu précédemment qu'une telle culture contient, dès le deuxième jour, une grande quantité de masses germinatives (Fig. 2, pl. 255) identiques à celles que forme l'agent pathogène dans le sang des malades. On les trouve aussi bien dans les vieilles cultures que dans les jeunes. Elles sont souvent réunies en un gros amas (Fig. 2); elles émettent des filaments mycéliens qui forment les bacilles par segmentation (Fig. 1 et 2); en examinant avec soin les masses germinatives du sang, on y observe aussi ces filaments.

Je dois mentionner, ici, que ces masses germinatives sont, in vitro, les leucocytes de la culture et qu'elles présentent une identité morphologique absolue avec les leucocytes des animaux, ce dont il est facile de se convaincre par l'examen de la figure 2, planche 255; il y a là un nouvel exemple démontrant l'existence des leucocytes aussi bien dans les cultures bactériennes et les tissus végétaux que chez les animaux. Dans les figures 3 et 4 de la même planche, on trouve des masses germinatives à différents stades de formation par agglomération; c'est également là un

nouvel exemple de l'origine et du mode de formation de ces éléments.

Les cultures bactériennes de laitue, âgées de un à deux jours, contiennent une grande masse de bacilles (Fig. 5 et 6, pl, 255) identiques à la forme bacillaire moyenne de l'agent pathogène de la rougeole (comparer à fig. 5, pl. 254). On y trouve des éléments bacillaires petits et irréguliers qu'on observe également dans les cultures bactériennes de rougeole (Fig. 7, pl. 254). Les figures 2, 8, 9, planche 255, démontrent clairement l'origine de ces bacilles.

Dès le deuxième jour, les filaments mycéliens se segmentent, soit en bacilles de 3 à 4 μ de long, soit en coccobacilles (Fig. 4, 7, 8, 9, pl. 255, (laitue)) identiques à ceux qu'on observe dans les cultures bactériennes âgées de rougeole (Fig. 9, pl. 254 (rougeole)).

Certains filaments mycéliens, dont les éléments ne sont pas encore dissociés, montrent nettement la segmentation en bacilles longs et la division ultérieure de ceux-ci en coccobacilles (Fig. 8, pl. 255).

On trouve, en outre, dans les vieilles cultures, des éléments bacillaires qui ont perdu leur protoplasme basophile dont ils ne contiennent plus qu'une petite quantité sous forme de globules polaires (Fig. 1 et 3, pl. 255). Des éléments identiques, qui ont été décrits plus haut, existent dans le sang des malades et dans les cultures bactériennes de rougeole (Fig. 8 et 11, pl. 254).

Ainsi, en résumé, on observe les mêmes éléments dans une culture bactérienne de la moisissure organique de la laitue que dans une culture bactérienne de l'agent de la rougeole.

On peut s'étonner que je n'aie pas observé en quantité abondante, dans le sang des malades, les formes bactériennes que j'ai obtenues en culture in vitro. C'est là un fait commun et connu dans l'étude des maladies. Un germe pathogène, connu et bien identifié, paraît ne pas végéter dans le sang, parce que, quand on le recherche il n'y est pas. On a souvent conclu de ce fait que l'élément pathogène ne végète pas dans le sang. C'est une conclusion évidemment erronée. Si l'on ne trouve pas dans le sang l'élément bactérien cherché, ce n'est pas parce qu'il n'y est pas, *c'est parce qu'il n'y est plus.* Les cultures bactériennes évoluent, souvent, plus vite ou *plus complètement* dans l'organisme animal qu'in vitro; *le terme de l'évolution bactérienne est caractérisé par le passage des éléments à l'état de grosses masses germinatives et à l'état mycélien stable.* A cet état, les éléments bactériens, surtout les éléments bacillaires, se raréfient considérablement, et l'évolution de la moisissure pathogène peut se faire,

dès ce moment, par des granulations (spores) qu'il devient difficile de distinguer des granulations normales appartenant à l'organisme infecté.

Pour la rougeole et la scarlatine et, je pense, toutes les fièvres éruptives, le cas est très net; on ne trouve plus que de rares éléments bacillaires dans le sang du malade; mais, par contre, on y observe une masse considérable de masses germinatives. *La raison de ce fait est que l'éruption, qui est l'élément essentiel du diagnostic*, est provoquée par l'arrêt des masses germinatives et de leur végétation au niveau des capillaires sanguins cutanés, où ils provoquent les phénomènes qui constituent l'éruption (ou dans des organes internes où ils sont cause d'une lésion congestive). Or je n'ai eu à ma disposition que du sang de malades en éruption, dont *l'évolution bactérienne est à peu près terminée.* Pour observer la pullulation bactérienne dans la rougeole ou la scarlatine, il faudrait donc la rechercher dans le sang, *au début ou pendant la période fébrile qui précède l'éruption.*

Pour résumer, nous avons constaté une double identité dans la forme gonidienne *Penicilium* et dans les formes bactériennes entre l'agent pathogène de la rougeole et la moisissure organique de la laitue. *J'en conclus que cette moisissure est l'agent pathogène de la rougeole et la laitue la source originelle du virus de cette maladie.* Les recherches se poursuivent pour compléter cette identification de l'agent pathogène par l'isolement de ses autres formes gonidiennes.

Ainsi s'explique que le virus de la rougeole soit si répandu, que très peu d'enfants échappent à la maladie; la souillure des mains de la mère par la manipulation de la laitue, aliment journalier, et la contamination des mains et du visage de l'enfant par les mains de la mère, expliquent la contamination presque fatale des enfants. La laitue donne une culture bactérienne avec la plus grande facilité en pourrissant dans une boîte à ordures ménagères; en même temps que cette culture se forme une moisissure, le *Bremia Lactucae*, dont les spores peuvent être un agent de contamination. Il suffit, pour obtenir cette dernière, de mettre des feuilles de laitue dans un petit vase (verre ou pot) couvert par une assiette; au bout de deux à trois jours, les feuilles sont entièrement recouvertes d'une moisissure grise qu'on pourrait prendre pour le *Botrytis cinerea*, mais qui, en réalité, est le *Bremia lactucae.*

Il est possible, *également*, que la contamination résulte de l'ingestion de la laitue.

SCARLATINE

L'agent spécifique de la scarlatine est, en général, considéré comme inconnu, la spécificité du streptocoque observé dans le sang et la gorge des scarlatineux étant problématique.

J'ai recherché l'agent de cette maladie, soit par l'examen microscopique du sang veineux prélevé aseptiquement dans une veine d'une douzaine de malades en pleine éruption, soit par la culture de ce sang en bouillon et sur milieux solides variés. Cet examen a démontré que l'agent pathogène de la scarlatine est une moisissure dont la présence peut être décelée dans le sang des malades par sa végétation mycélienne et ses fructifications. J'ai pu obtenir la culture bactérienne et plusieurs formes gonidiennes de cette moisissure, puis parvenir à son identification qui apporte la connaissance de la source du virus de la maladie : c'est la moisissure organique de la carotte.

Eléments de la moisissure pathogène dans le sang des malades.

On peut rechercher ces éléments, soit dans du sang citraté, soit dans du sang coagulé. Le sang citraté est préférable. Il faut savoir, en effet, sinon la recherche serait infructueuse, que la moisissure existe dans le sang sous la forme de longs filaments mycéliens, souvent groupés en pelotons (Fig. 2, pl. 256), qui sont englobés par le caillot; on les rechercherait donc vainement dans le sérum qui ne contient que des fructifications isolées de la moisissure (Fig. 5) ou des éléments bactériens.

Mais on peut observer cette végétation mycélienne dans le caillot si on le dissocie finement ou si on en écrase un petit morceau entre deux lames qu'on fait glisser l'une sur l'autre; on fixe en séchant rapidement sur une plaque chauffante et on colore à chaud au dahlia. La végétation mycélienne de la moisissure pathogène se présente sous la forme de longs filaments flexueux, réunis par paquets plus ou moins gros (Fig. 2, pl. 256), ou quelquefois en groupes de quatre à cinq seulement (Fig. 4, pl. 256) et terminés par une fructification en boule sphérique; ils portent latéralement, soit des ramifications terminées par une boule sphérique identique à la précédente, soit des stérigmates isolés, courts, terminés par une spore; un examen attentif permet de constater que quelques-uns émettent un chapelet de spores; on distingue ces stérigmates sur

les filaments mycéliens par un examen soigneux, à la loupe, des figures 2 et 4.

Il existe également dans le sang des rameaux mycéliens plus gros; certains d'entre eux portent des fructifications en forme de vésicules sphériques ou légèrement pyriformes de 40 à 45 μ en moyenne, portées par un pédicule de longueur à peu près égale à celle de la fructification (les vésicules de la rougeole sont sessiles ou subsessiles). Une recherche patiente permet d'observer des rameaux mycéliens portant encore une série de vésicules pédiculées qu'ils ont formées (Fig. 6, pl. 256).

Le sang contient une grande quantité de ces vésicules libres; elles ont également 40 à 45 μ de diamètre. Les unes paraissent vides, d'autres sont bourrées de spores rondes de 2 à 3 μ 5 (Fig. 5); sur la plupart, une saillie conique indique le point d'attache du pédicule dont une partie reste souvent adhérente à la vésicule; le sang contient, en outre, un grand nombre de spores isolées de 2 à 3 μ 5 ou plus petites.

Isolement de la moisissure pathogène du sang et recherche de ses formes gonidiennes.

On peut obtenir l'une des formes de la moisissure pathogène par les moyens suivants :

1° En étalant sur milieux solides (gélose, carotte) des squames de scarlatineux, la face externe de l'épiderme étant appliquée sur le milieu de culture.

2° En étalant du sang ou le caillot broyé sur milieux solides (gélose, carotte, etc.).

3° En ensemençant le sang en bouillon et reportant la culture bactérienne ou celle qu'on peut obtenir par les autres procédés, sur milieux solides.

4° Par culture de la pulpe des organes d'un animal inoculé avec la culture bactérienne de l'agent pathogène, ou avec les squames broyées dans l'eau, ou encore avec une goutte de sang veineux du malade; en ce dernier cas, surtout, il est nécessaire de faire un examen des moisissures obtenues afin d'éviter la confusion avec les moisissures organiques de l'homme et du cobaye.

Par ces différents procédés, j'ai obtenu les formes gonidiennes suivantes :

1° *Forme Monostérigmate.*

En cultivant le sang sur carotte, j'ai obtenu une moisissure blanche, courte, constituée par de longs filaments rampants portant, ainsi que leurs branches latérales, des fructifications terminales en boule et, en outre, latéralement, soit des rameaux grêles terminés par des boules, soit des stérigmates courts, ou bien développés, terminés par une spore ou par un chapelet de spores (Fig. 1, 3, pl. 256).

Cette moisissure n'est pas la forme monostérigmate type ou parfaite; elle n'en est qu'une forme rudimentaire; j'ai obtenu la forme parfaite, soit par culture de la pulpe des organes d'animaux inoculés avec une culture bactérienne de la scarlatine, soit directement par culture des squames. Cette forme est identique à celle qui est représentée dans la figure 4, planche 278 (rage), qui est également la forme monostérigmate du même agent pathogène, la moisissure organique de la carotte.

Cette forme monostérigmate évolue elle-même et forme des gonidiophores portant trois à cinq stérigmates.

La forme monostérigmate rudimentaire évolue, in vitro, à la forme parfaite, car, sur des filaments de la forme rudimentaire portant encore des boules terminales, on trouve des stérigmates parfaits émettant de grosses spores en chapelet.

La forme monostérigmate est certainement la forme, ou au moins l'une des formes, que prend la moisissure pathogène dans le sang des malades; en effet, en examinant la figure 2 contenant un paquet de filaments mycéliens du sang, on verra que ceux-ci émettent de courtes branches latérales portant des boules à leur extrémité et des stérigmates terminées par une spore. Ces filaments se rapportent donc à la forme monostérigmate.

Mais il est probable que la moisissure pathogène végète également dans le sang sous d'autres formes qui lui sont très communes, par exemple sous la forme *Corymbisporium* (Fig. 18, pl. 260 (carotte), et fig. 5, pl. 278 (rage)), et la forme *Acremonium alternatum.*

2° *Forme Acremonium alternatum ou Cephalosporium acremonium.*

On obtient également une autre forme *Monostérigmate* par culture des squames de scarlatine ou de la pulpe des organes de cobayes inoculés avec du sang, ou des squames broyées dans l'eau ou une culture bactérienne de scarlatine.

Cette forme gonidienne présente, sur de très longs filaments mycéliens, des gonidiophores longs et minces, terminés d'abord par une boule; quand celle-ci est détachée, ils émettent des spores ovales, terminales, qui, quelquefois, restent groupées à l'extrémité du gonidiophore. Cette forme gonidienne est donc identique, suivant son état, aux deux formes désignées : *Cephalosporium acremonium* et *Acremonium alternatum;* il y a identité entre ces deux formes. Quand les spores groupées en tête du gonidiophore sont détachées, celui-ci émet des spores qui se détachent une par une, ou un chapelet de spores; il perd donc le type *Cephalosporium* pour prendre le type *Acremonium*.

3° *Forme Verticilium.*

Elle s'est développée spontanément sur le sang veineux d'un malade conservé en flacon où elle a formé, à la surface du liquide, de petites colonies blanches, puis un voile continu, constitué par de longs filaments rampants portant des fructifications représentées dans les figures 1 et 2, planche 257 (scarlatine 8). Parmi les filaments mycéliens on en observe qui ne portent que des stérigmates isolés et sont semblables à ceux que contient la figure 1, planche 256. Cette moisissure est très voisine d'une forme gonidienne de la moisissure organique de la pomme de terre (Fig. 5, pl. 146) que j'ai obtenue, également, par transformation de la moisissure tétanique identifiée à la moisissure organique la pomme de terre.

Cette forme gonidienne appartient-elle à la pomme de terre, agent de la variole et de la vaccine, ou à la carotte, agent de la scarlatine? Cette question a été résolue par la transformation spontanée de la moisissure en une forme *Penicilium* dont un certain nombre de types sont représentés dans les figures 1, 10, 11, 13, 15, 16. Cette forme ne présentait aucun type ramifié qui puisse permettre de l'identifier à la forme *Penicilium* de la pomme de terre. Par contre, certains types simples (Fig. 1, 10, 11, 13, 15, 16, pl. 258) s'identifiaient à la forme *Penicilium* de la carotte (Fig. 1, 5, 11, pl. 259; fig. 5, 7, pl. 260). Cette forme gonidienne doit donc être rapportée à la moisissure organique de la carotte.

4° *Forme Aspergillus minimus* (Fig. 3, pl. 257).

Je l'ai obtenue par culture des squames sur gélose. C'est une moisissure qui se développe sous forme de colonies arrondies à pourtour jaunâtre et à centre vert olive ou vert jaunâtre pâle. Les opérations néces-

saires pour l'identification de cette forme gonidienne ne sont pas encore faites.

5° *Forme Citromyces* (Fig. 6, pl. 257, scarlatine 3).

Obtenue par culture de squames sur gélose. Elle est nettement distincte de la forme humaine; certains filaments de la culture évoluent au type *Penicilium* (à gauche de la figure).

6° *Forme Penicilium.*

Je l'ai isolée directement, soit par culture des squames sur gélose (Fig. 5, pl. 257, scarlatine 7), ou par transformation spontanée des autres formes gonidiennes obtenues directement. Je l'ai obtenue indirectement par culture des organes de cobayes et de lapins inoculés, soit avec une culture bactérienne de scarlatine, soit avec des squames broyées dans l'eau, ou encore avec une goutte de sang veineux du malade (Fig. 4, pl. 257, scarlatine 6. Inoculation du sang au lapin).

Il ne faut pas juger la forme *Penicilium* d'après les types rudimentaires représentés dans les formes 4, 5, 6, planche 257, qui sont ceux de la première culture obtenue; par plusieurs repiquages successifs sur milieux appropriés, ces types ont pris la forme parfaite représentée par les figures de la planche 258. Il est en effet souvent nécessaire de repiquer plusieurs fois une culture sur gélose sucrée pour l'amener à son état de développement parfait.

La planche 258 contient divers types empruntés à la culture du *Penicilium* de quatre cas différents de scarlatine (scarlatine 1, 3, 5, 8).

Les types des cas n° 1 (Fig. 2, 3, 4, 5, 9, 12, 17) et n° 3 (Fig. 6, 7, 8) ont été obtenus par voie indirecte, les premiers par inoculation de la culture bactérienne au cobaye, les seconds par inoculation de sang veineux au lapin. Les types des cas n° 5 (Fig. 14) et 8 (Fig. 1, 10, 11, 13, 15, 16) proviennent d'une obtention directe; les premiers, d'une culture des squames sur gélose; les seconds, d'une transformation directe sur gélose de la forme *Verticilium* (Fig. 1 et 2, pl. 257) développée dans le sang veineux même.

7° *Forme Aspergillus.*

Je l'ai isolée par culture des squames et par culture de la pulpe des tissus du cobaye inoculé avec du sang d'un malade atteint de scarlatine.

Identification de la moisissure pathogène de la scarlatine.

L'identification de l'agent pathogène de la scarlatine ne peut pas être séparée de celle de l'agent pathogène de la rage.

J'ai identifié l'agent de la scarlatine, en premier lieu, par comparaison de sa forme *Penicilium* avec celle de la carotte. J'ai ensuite cherché à obtenir le groupe des formes gonidiennes de la moisissure organique de la carotte, pour les comparer à celles de la scarlatine; j'ai ainsi obtenu successivement de la carotte quatre formes gonidiennes, dont j'aperçus aussitôt l'identité avec quatre formes gonidiennes de l'agent de la rage; l'identité de la forme *Penicilium* de la carotte avec celle de la rage fut ensuite établie.

Ces constatations imposaient une nouvelle recherche d'identité entre les formes gonidiennes de l'agent de la rage et celles de l'agent de la scarlatine. Ce contrôle fut démonstratif, l'identité était complète.

Rappelons d'abord quelles formes gonidiennes ont été obtenues pour chacune des moisissures dont il est question ici.

Pour la moisissure organique de la carotte, ont été obtenues :

Une forme inférieure non classée (Fig. 15, 16, 17, pl. 260).

La forme *Monostérigmate* rudimentaire (non figurée).

La forme *Monostérigmate* parfaite (non figurée).

La forme *Acremonium alternatum* et *Cephalosporium acremonium* (non figurée).

La forme *Corymbisporium* (Fig. 18, pl. 260).

La forme *Mucor* (non figurée).

La forme *Aspergillus* (non figurée).

La forme *Penicilium* (Pl. 259-260).

Pour l'agent pathogène de la scarlatine, il a été obtenu :

La forme *Monostérigmate* rudimentaire (Fig. 1, 3, pl. 256).

La forme *Monostérigmate* parfaite (non figurée).

La forme *Acremonium alternatum* et *Cephalosporium acremonium* (non figurée).

Une forme *Verticilium* spéciale (Fig. 1, 2, pl. 257).

La forme *Citromyces* (Fig. 6, pl. 257).

La forme *Penicilium* (Pl. 257, 258).

La forme *Aspergillus* (non figurée).

La forme *Aspergillus minimus* (Fig. 3, pl. 25[illegible]

Pour l'agent pathogène de la rage, il a été obtenu (Pl. 278) :

La forme *Monostérigmate* parfaite (Fig. 4, pl. 278).

La forme *Cephalosporium acremonium* (Fig. 3).

La forme *Acremonium alternatum.*

La forme *Verticilium* dont la précédente est une forme réduite.

La forme *Corymbisporium* (Fig. 5).

La forme *Aspergillus* (Fig. 1).

La forme *Mucor* (Fig. 2, pl. 278; fig. 1, pl. 279).

La forme *Penicilium* (Fig. 6 à 8, pl. 278; fig. 2 à 16, pl. 279).

Toutes les formes non figurées dans les planches ont été photographiées et réunies en nouvelles planches supplémentaires. Celles-ci, établies trop tard, n'ont pas été insérées dans cet ouvrage, en raison de la nécessité de ne pas en retarder la publication; elles seront donc publiées ultérieurement ailleurs.

D'ailleurs, la plupart de ces formes gonidiennes existent dans l'une des planches indiquées.

L'identification de la forme *Penicilium* de l'agent de la scarlatine et de la rage avec celle de la moisissure organique de la carotte a été difficile au début, parce que cette dernière est assez polymorphe. J'avais cru qu'il était plus sûr, pour cette identification, de prendre pour terme de comparaison les types de la forme *Penicilium* développée directement, c'est-à-dire sur les tissus mêmes de la carotte. C'est une erreur; ces types doivent être utilisés, mais il est nécessaire d'établir la comparaison avec les types de la forme *Penicilium* obtenue par passage de la moisissure organique de la carotte dans l'organisme du cobaye; on inocule des animaux avec du jus de carotte et on cultive sur gélose la pulpe de leurs organes après la mort; la forme *Penicilium* se développe toujours sur ces cultures; il s'y développe en outre une matière crémeuse, blanchâtre, qui s'étend autour des fragments ensemencés et qui est constituée par une culture bactérienne de la moisissure organique de la carotte; cette culture, ainsi que celle qu'elle reproduit en bouillon, sont utilisées pour une identification avec les cultures de l'agent pathogène de la scarlatine et de la rage.

A l'aide de ces matériaux, l'identification des formes *Penicilium* devient facile.

Il est nécessaire d'indiquer ici que les planches que le lecteur a sous les yeux n'ont pas été faites à dessein pour prouver l'identification; elles

ont été faites pour l'établir, avant que je la connaisse; aucun des types figurés n'a donc été choisi spécialement; les types photographiés sont seulement ceux qui paraissaient les plus caractéristiques.

De la comparaison des formes gonidiennes de la moisissure organique de la carotte avec ceux des agents pathogènes de la scarlatine et de la rage, il résulte :

1° Que la forme *Monostérigmate rudimentaire* de la carotte est identique à celle de l'agent de la scarlatine et que la forme parfaite est identique à celle des agents de la scarlatine et de la rage.

2° Que la forme *Acremonium alternatum* et *Cephalosporium acremonium* de la carotte est identique à celles des agents de la scarlatine et de la rage.

2° Que la forme *Corymbisporium* de la carotte est identique à celle de l'agent de la rage.

4° Que la forme *Aspergillus* de la carotte est identique à celle des agents de la scarlatine et de la rage.

5° Que la forme *Penicilium* de la carotte est identique à celle des agents de la scarlatine et de la rage.

6° Que les formes gonidiennes des agents pathogènes de la rage et de la scarlatine, comparées directement, sont identiques.

7° Que la forme *Mucor rudimentaire* de l'agent de la rage développe une grande quantité de chlamydospores pédiculées (Fig. 1, pl. 279), identiques à celles que la moisissure pathogène de la scarlatine développe dans le sang des malades (Fig. 5 et 6, pl. 256).

Les filaments fructifères de la forme *Penicilium* de la carotte se présentent sous deux formes : une forme à filaments gros, trapus (Pl. 259, et fig. 1 à 3, pl. 260) et une forme à filaments grêles (Fig. 4 à 14, pl. 260).

La forme *Penicilium* de l'agent de la scarlatine se présente le plus souvent sous la forme grosse, tandis que la forme *Penicilium* de l'agent de la rage se présente indistinctement sous les formes grosses (Fig. 6 à 9, pl. 278) ou grêles (Fig. 2 à 16, pl. 279).

Comparant ces deux dernières formes grosses, on serait tenté de conclure qu'elles appartiennent à deux espèces différentes. Mais, en étudiant les divers types de la forme *Penicilium* de la carotte, on voit qu'ils comportent également les deux formes grosse et grêle.

La forme grêle de l'agent de la rage (Fig. 2 à 16, pl. 279) se rapporte aux divers types (5 à 14, pl. 260) de la carotte; les formes grosses et trapues (Fig. 6 à 9, pl. 278) se rapportent aux types 1 à 3 de la planche 260

(carotte), à ceux de la planche 259 (carotte) et à ceux de la planche 258 (scarlatine).

L'identité complète s'obtient donc pour cinq formes gonidiennes entre la moisissure organique de la carotte et celle des agents de la rage et de la scarlatine; quatre de ces formes gonidiennes sont communes aux agents de la rage et de la scarlatine.

Nous avons vu d'autre part, antérieurement, que le vibrion septique s'identifie avec la forme bactérienne du type *Corymbisporium* de la carotte qui en est la source originelle.

On verra, à l'étude de la rage que, dans les organes des animaux rabiques, on trouve une bactérie qui est le vibrion septique.

Recherchons maintenant si l'étude des cultures bactériennes de carotte, scarlatine et rage, confirme l'identification qui vient d'être établie.

Identification des cultures bactériennes de la scarlatine et de la rage avec celles de la moisissure organique de la carotte.

On obtient facilement une culture bactérienne de l'agent de la scarlatine, soit en ensemençant des squames en bouillon, soit en cultivant le sang du malade sur gélose; dans ce dernier cas il se développe, à la surface de la gélose, des colonies arrondies formées par une matière crémeuse blanche ou jaunâtre qui est la culture bactérienne.

Pour établir une comparaison entre les formes bactériennes de ces cultures et celles de la moisissure organique de la carotte, il est nécessaire d'obtenir ces dernières par deux procédés : par voie directe, en ensemençant en bouillon un peu de jus prélevé par raclage du centre d'une carotte cassée en deux parties, et par voie indirecte, en cultivant sur gélose la pulpe des organes d'un cobaye inoculé avec une portion du même jus; il se développe sur la gélose une matière blanchâtre qui s'étend progressivement et finit par couler au fond des tubes; cette matière, constituée par la culture bactérienne, est ensemencée en bouillon. Il doit être tenu compte, dans les comparaisons, des formes bactériennes sur gélose et en bouillon.

Les formes doivent être comparées, bien entendu, surtout pour les cultures en bouillon, en tenant compte de leur âge, la culture évoluant en vieillissant.

Dans la planche 261 sont exposées parallèlement les formes bacté-

riennes diverses de deux cultures de l'agent de la scarlatine aux sixième et treizième jours, à gauche (Fig. 1 à 3, scarlatine 6 et fig. 5, 7, scarlatine 2), et celles de diverses cultures de la moisissure organique de la carotte âgées de six à sept jours (à droite, fig. 2, 4, 6, 8, 9). Il agit ici, dans les deux cas, de cultures en bouillon de veau peptoné, glycosé, conservé à la température ambiante (23-24° à l'époque de ces cultures).

Sans qu'il soit besoin d'une description détaillée, le lecteur constatera un polymorphisme identique des éléments dans les deux cas, et l'identité des formes bactériennes. Dans les cultures bactériennes de carotte et de scarlatine âgées de deux à six jours, on trouve des bacilles de diverses longueurs et largeurs, parmi lesquels un gros bacille de 5 à 8 μ de large, sur 2 à 2 μ 1 /2 de long (quelquefois plus long). J'ai retrouvé cette grosse forme bacillaire dans le sang, dans le liquide péricardique et dans la substance cérébrale d'un chien atteint de rage; cette forme bacillaire a été représentée dans la figure 2, planche 19, et dessinée à un moment où j'ignorais qu'elle appartenait à l'agent spécifique de la rage.

Dans une culture de scarlatine âgée de treize jours, j'ai constaté (Fig. 7, scarlatine 2) de nombreux et gros éléments bacillaires ayant perdu leur protoplasme basophile dont ne persistait plus qu'une partie sous la forme d'un ou deux globules polaires, ou de plusieurs granulations.

En recherchant dans les cultures bactériennes de carotte âgées de six à douze jours, j'ai retrouvé ces mêmes formes; pour les observer facilement, il est nécessaire de colorer la préparation avec ménagement par le dahlia.

On les observe également et de façon à peu près constante dans les cultures de l'agent de la rage sur gélose, qui affectent *la forme bacillaire*; les bacilles, en vieillissant, perdent progressivement leur protoplasme basophile. A un moment donné, ils n'en contiennent plus que trois ou quatre, puis deux ou un seul, et finissent par devenir à peine colorables par les couleurs basiques.

Les cultures bactériennes de carotte âgées de six à douze jours contiennent, en outre, un autre élément représenté dans les figures 8 et 9 de la planche 261 (Cultures en bouillon de six jours). Ce sont des chaînettes de granulations plus ou moins longues. Au début de leur formation ce sont d'abord des filaments mycéliens continus, puis des chaînettes de bacilles et, ensuite, de coccobacilles quand les points de segmentation sont marqués; ultérieurement, chaque coccobacille court se divise en deux granulations; une chaînette de streptocoques est ainsi formée. Examinant ces chaînettes, particulièrement les plus courtes, formées de

quatre à six éléments, je les ai trouvées identiques aux courtes chaînettes (assez rares) que j'ai observées dans le sang veineux des malades et qui ont été signalées par de nombreux observateurs. La moisissure organique de la carotte donne donc naissance, à côté des autres formes bactériennes, à des chaînettes de coccobacilles et à des chaînettes de streptocoques.

La présence de streptocoques dans la gorge ou le sang des scarlatineux s'explique donc ; la présence de ces chaînettes étant assez rare ou peu commune dans les cultures de carotte in vitro, on s'explique également que l'observation ne les décèle pas souvent dans le sang des malades. Ce sont, en effet, des formes bactériennes bacillaires qui constituent les éléments presque uniques des jeunes cultures; les formes bacillaires et coccobacillaires ne se montrent, en général, que dans les cultures âgées de cinq à six jours ou plus.

On devrait donc observer de nombreux éléments bacillaires dans le sang des malades. Si leur présence n'a pas été constatée, c'est certainement parce qu'elles n'existent dans le sang qu'au début de la maladie, au moment de l'apparition de l'angine et avant l'éruption. L'éruption est déterminée vraisemblablement par l'arrêt, dans les capillaires, des pelotons de filaments mycéliens de la moisissure pathogène et des groupes de masses germinatives qui leur donnent naissance. Cette végétation mycélienne existant bien dans le sang des malades en éruption (la démonstration en est faite plus haut), la période de végétation bacillaire est *donc antérieure à l'éruption.* Il est donc probable qu'un examen très précoce du sang des scarlatineux y fera constater l'existence des formes bacillaires.

La preuve de l'arrêt des éléments mycéliens de la moisissure et de leur végétation dans les capillaires est donnée par l'examen microscopique de la face interne des squames, légèrement colorées, soit par transparence avec un fort éclairage, soit après dissociation. On y constate la présence d'une quantité considérable de fructifications et d'éléments mycéliens de la moisissure. C'est donc la végétation de celle-ci qui, par la masse des éléments formés, soulève l'épiderme et provoque la desquamation.

Les faits exposés démontrent l'identité entre les cultures bactériennes des agents pathogènes de la scarlatine et de la rage avec ceux de la moisissure organique de la carotte; ils confirment donc l'identification déjà établie par l'étude et la comparaison des formes gonidiennes.

Nous devons donc conclure :

1° *Que l'agent pathogène de la scarlatine est la moisissure organique de la carotte.*

2° *Que l'agent pathogène de la rage est également la moisissure organique de la carotte.*

3° *Que, par conséquent, la rage n'est pas une maladie distincte, et qu'elle est une forme à accidents cérébraux de la scarlatine du chien ou, plus exactement, de l'infection du chien par la moisissure organique de la carotte.*

La culture bactérienne de la carotte peut se développer par le séjour prolongé de particules de cet aliment dans la bouche ou sur les amygdales, ces dernières paraissant être, pour l'angine qui est constante dans la maladie, la porte d'entrée du virus. La carotte cuite, dont les zymospores ne sont pas détruites, peut développer une culture bactérienne; en effet, la carotte cuite devient aigre (fermentation) au bout de quelques jours, par suite de la végétation bactérienne de sa moisissure organique non complètement détruite par la cuisson.

La carotte ingérée crue peut développer sa culture bactérienne avec beaucoup plus de facilité que la carotte cuite. Une ménagère pourra contaminer les personnes de son entourage ou elle-même par ses mains souillées du jus de carotte qu'elle vient d'éplucher. La pulpe éliminée par le raclage, répandue sur les tables ou le sol, est une autre source de contamination.

RAGE

J'ai pu effectuer la recherche de l'agent pathogène de la rage à l'aide des matériaux suivants :

1° Un chien atteint de rage, mis à ma disposition par M. Vasseur, vétérinaire de la fourrière, ainsi que les bulbes rachidiens, conservés dans la glycérine, de deux autres chiens rabiques qu'il avait autopsiés dix-huit mois et deux ans auparavant.

2° Des moelles de lapins rabiques fraîches mises à ma disposition par l'Institut Pasteur.

La matière cérébrale de la corne d'Ammon du premier chien fut réduite en pulpe et cultivée d'une part sur gélose, d'autre part en bouillon.

Sur les cultures sur gélose se développèrent trois moisissures différentes présentant les formes fructifères suivantes :

1° Une forme gonidienne qui, plus tard, fut identifiée aux formes *Cephalosporium acremonium*, et *Acremonium alternatum* (Fig. 3, pl. 278).

2° Une forme gonidienne *Corymbisporium*.

3° Une forme *Penicilium*.

Une culture bactérienne fut obtenue; elle forma un voile qui se développa en une moisissure à poils longs, d'une forme gonidienne intermédiaire entre la forme *Mucor* et la forme *Aspergillus* (Fig. 2, pl. 278). La culture bactérienne fut inoculée à une patte postérieure d'un lapin; les ganglions de l'aine, devenus gros, furent réduits en pulpe et cultivés sur gélose; sur les cultures se développa une moisissure de la forme gonidienne *Monostérigmate* (Fig. 4, pl. 278).

Ultérieurement, j'obtins de deux moelles de lapins rabiques provenant de l'Institut Pasteur, réduites en pulpe et cultivées sur gélose, une forme *Penicilium* (Fig. 6 à 9, pl. 278) identique à celle déjà obtenue précédemment, une forme *Aspergillus* (Fig. 1, pl. 278), la forme *Acremonium alternatum*, et la forme *Verticilium*.

Plus tard, j'inoculai à un chien, par la voie intra-cérébrale, une émulsion de bulbe de chien rabique mis à ma disposition par M. Vasseur; l'animal fut atteint de rage caractéristique et succomba en quinze jours après avoir présenté les symptômes suivants : cris aigus intermittents, hallucinations, tristesse, abattement, crises d'aboiement furieux avec excitation passagère, puis paralysie et mort; l'animal présentait à l'autopsie une vive congestion cérébrale, congestion du larynx, de la tra-

chée et du tissu cellulaire sous-cutané de toutes les régions, congestion pulmonaire, congestion du foie et de la rate.

Le cerveau de l'animal fut enlevé et conservé dans la glycérine; avec la pulpe de la substance de la corne d'Ammon, il fut fait une série de cultures sur gélose; il s'y développa une forme *Penicilium* et une forme *Aspergillus* identique à la précédente; sur la coupe de la corne d'Ammon du cerveau conservé dans la glycérine et qui émergeait du liquide, se développa, abondamment et directement, la même forme *Aspergillus* que celle des cultures.

Les spores de cette forme *Aspergillus* furent inoculées par la voie intracérébrale à un chien, à un lapin et à deux cobayes. Le chien fut atteint, au bout de trois jours, d'une crise de rage furieuse qui dura une heure et demie environ et se termina par la mort de l'animal en paralysie. La crise fut caractéristique, car l'animal, hurlant, salivant abondamment, ne cessa de mordre les traverses de bois du plancher de sa cage qu'il lacéra.

A l'autopsie, il présentait les mêmes lésions caractéristiques que l'animal d'où provenait la culture inoculée : congestion cérébrale violente, vive congestion du larynx, de la trachée et du tissu cellulaire sous-cutané, congestion du poumon, du foie et de la rate.

Une grosse bactérie, identique au vibrion septique, de 1 à 1 μ 2 de large, de longueur variable, pullulait dans les organes : cerveau, foie, rate, etc... Cette bactérie pullulait également dans les organes du chien précédent, et j'avais déjà constaté sa présence dans les organes d'un autre chien atteint de rage des rues mis à ma disposition par M. Vasseur.

La lapin fut atteint de paralysie le quatorzième jour après l'inoculation et succomba le lendemain.

Les deux cobayes succombèrent, l'un au bout de seize jours, l'autre au bout de vingt-trois jours; le premier avait été atteint de paralysie des quatre membres vingt-quatre heures avant la mort; il ne fut pas constaté de paralysie chez le second, mort pendant la nuit.

Un nouveau lapin reçut, par la voie intrarachidienne, une émulsion de moelle du chien précédent mort de rage après inoculation intrarachidienne des spores de culture d'*Aspergillus ;* il fut atteint dès le lendemain de paralysie des quatre membres et succomba le cinquième jour.

D'autres essais, faits ultérieurement avec la même culture sur le chien, donnèrent des résultats irréguliers : tantôt une rage paralytique carac-

téristique, provoquant la mort en dix à trente jours environ, tantôt des phénomènes de parésie passagers, suivis de guérison; d'autrefois, mais rarement, l'animal ne présenta aucun trouble. Je pense que, dans ce dernier cas, la culture ne se développa pas.

La forme *Aspergillus* inoculée provoquait donc la rage, sans aucun doute possible. Etant en possession de cette forme de l'agent pathogène de la rage, je cherchai à la transformer en d'autres types gonidiens, afin de vérifier s'ils correspondaient à ceux que j'avais déjà obtenus, soit d'un autre chien rabique, soit par cultures de moelles de lapins rabiques émanant de l'Institut Pasteur.

Cette transformation fut recherchée par inoculation des spores de la forme *Aspergillus* au cobaye et au lapin et culture sur gélose de la pulpe de leurs organes.

J'obtins ainsi :

1° Une forme *Penicilium* se présentant sous deux types, soit sous un type identique à ceux des figures 6 à 9, planche 278, soit sous un type représenté dans les figures 2 à 16, planche 279, et que j'avais déjà obtenu par culture de la pulpe de moelles de lapins rabiques. On pourra apprécier cette identité pour les deux figures 14 et 15 de la planche 279 (*Penicilium* provenant de moelles de lapins rabiques de l'Institut Pasteur) en les comparant aux autres figures de la même planche (Forme *Penicilium* obtenue par transformation de la forme *Aspergillus* de la moisissure rabique isolée du cerveau du chien).

2° Une forme *Monostérigmate* identique à celle de la figure 4, planche 278.

3° Un type *Cephalosporium* identique à celui de la figure 3, planche 278.

4° Un type *Corymbisporium* identique à celui de la figure 5, planche 278.

Ces quatre formes gonidiennes s'identifiaient parfaitement avec celles qui avaient été obtenues précédemment. Il n'y avait donc aucun doute à conserver : les formes gonidiennes obtenues : formes *Aspergillus*, *Penicilium*, *Monostérigmate*, *Acremonium*, *Cephalosporium*, *Verticilium*, *Corymbisporium* étaient bien celles de l'agent pathogène de la rage.

Par culture sur gélose de la pulpe de substance cérébrale et médullaire de lapins rabiques, inoculés avec le virus fixe de l'Institut Pasteur, on obtient facilement ces mêmes formes gonidiennes.

Identification de l'agent pathogène de la rage.

J'ai rencontré une assez grande difficulté au début de cette étude d'identification, en raison de la possibilité de confusion de la moisissure rabique avec les moisissures organiques spécifiques du chien (Pl. 280 et 281) et du lapin (Pl. 282).

La moisissure organique du lapin a été éliminée par le fait que toutes les formes gonidiennes de l'agent de la rage ont pu être obtenues par culture de la pulpe des centres nerveux de chiens atteints de rage spontanée.

La moisissure organique du chien a été éliminée par une étude de différenciation avec la moisissure rabique et, d'autre part, par le fait même de l'identification de celle-ci.

Les différentes formes gonidiennes de la moisissure rabique s'identifient de façon parfaite avec les formes gonidiennes de la moisissure organique de la carotte : nous avons déjà déterminé antérieurement que celle-ci est l'agent pathogène de la scarlatine.

Les deux types de la forme *Penicilium* se retrouvent dans ceux de la carotte, obtenus soit directement, soit par passage dans l'organisme du cobaye. Les types de la planche 279 s'identifient avec les types des figures 4 à 14, planche 260, obtenus par transformation directe de la moisissure organique de la carotte (pulpe de carotte cultivée sur gélose). Les types des figures 6 à 9, planche 278, s'identifient facilement avec ceux qu'on obtient par culture des organes de cobayes inoculés avec du jus de carotte.

Quant aux formes *Aspergillus* (Fig. 1, pl. 278), *Acremonium*, *Cephalosporium* (Fig. 3), *Corymbisporium* (Fig. 5) et *Monostérigmate* (Fig. 4), ils sont parfaitement identiques à ceux qu'on obtient par transformation directe ou indirecte de la moisissure organique de la carotte. On les obtient sur les cultures de la pulpe des organes des cobayes inoculés avec du jus de carotte, ou encore en cultivant sur gélose la pulpe du parenchyme de celle-ci.

Cette identification, établie par l'étude des formes gonidiennes, est confirmée par la comparaison des cultures bactériennes de l'agent pathogène de la rage avec celles de l'agent pathogène de la scarlatine d'une part, et avec celles de la moisissure organique de la carotte d'autre part.

Les formes des éléments des cultures bactériennes de la scarlatine et

de la carotte ont été décrites et sont représentées dans la planche 261. Je me suis servi, comme terme de comparaison, des cultures bactériennes obtenues des animaux inoculés avec la forme *Aspergillus* extraite du cerveau d'un chien rabique. Cette moisissure est inoculée à des cobayes. Après la mort, on cultive sur gélose la pulpe de leurs organes. Dans ces cultures se développe une matière blanchâtre qui se développe sur la gélose en dessous de la zone ensemencée; cette matière, constituée par la culture bactérienne de la moisissure inoculée, est ensemencée en bouillon; les deux cultures (gélose et bouillon) sont examinées pour comparaison avec les cultures obtenues de la carotte.

Les cultures bactériennes de carotte s'obtiennent par deux procédés :

1° En cultivant sur gélose de la pulpe de carotte; il se développe une matière crémeuse qui est la culture bactérienne.

2e En inoculant des cobayes avec du jus de carotte et cultivant la pulpe de leurs organes sur gélose; il se développe sur celle-ci une matière crémeuse, blanchâtre, qui est la culture bactérienne de la carotte.

Il est nécessaire de posséder les cultures obtenues par ce dernier procédé ainsi que la culture qu'on en obtient par ensemencement en bouillon.

Les cultures de l'agent de la rage, obtenues par passage dans l'organisme du cobaye, peuvent se présenter sous trois formes différentes :

1° Sous forme de masses ovalaires de 3 à 4 μ de long sur 2 à 2 μ 5 de large. La culture contient en outre des masses germinatives ou sclérotes qui paraissent identiques aux corpuscules de Negri du cerveau de chiens rabiques.

Une telle culture obtenue sous cette forme sur gélose se reproduit sous la même forme sur gélose. Au bout de douze à quinze jours, elle commence à former quelques éléments bacillaires.

Elle est bien une forme de l'agent de la rage car, inoculée au cobaye, elle reproduit la forme bacillaire pure; on peut même obtenir cette transformation dans les milieux de culture artificiels.

Je n'ai pas étudié jusqu'ici l'origine et le mode de formation de ces éléments ovalaires.

2° Sous forme de grains ronds de grosseurs diverses (0 μ 5 à 2 μ). Je n'ai pas étudié leur mode de reproduction et de formation. La culture de cette forme sur gélose se reproduit sous la même forme en bouillon. A la longue, elle finit par former des éléments bacillaires.

3° Sous forme de bacilles. Les cultures sur gélose montrent des bacil-

les de longueurs différentes suivant leur âge; dans les jeunes cultures, ce sont en général des bacilles de 0 μ 4 à 0 μ 7 de large sur 1 μ 1/2 de long, quelquefois 2 μ, qui se segmentent en deux éléments pour former des coccobacilles ou en quatre éléments pour former des granulations. Dans les cultures âgées de cinq à dix jours, certains bacilles perdent progressivement leur protoplasme basophile dont ils ne conservent plus que deux ou trois grains (globules polaires), puis un, et deviennent enfin à peine colorables. Certains bacilles sont plus longs et plus larges (0 μ 6 à 1 μ). Ces différents aspects se retrouvent identiques dans les cultures bactériennes de carotte et de scarlatine (pl. 261).

On obtient une culture bactérienne de l'agent de la rage par les procédés suivants :

1° En cultivant directement en bouillon un peu de matière cérébrale de la corne d'Ammon ou de la moelle bien écrasée et émulsionnée.

2° La pulpe de la substance cérébrale ou médullaire d'animaux rabiques étant étalée sur gélose, il s'y forme, au bout de quelques jours, de petites colonies bactériennes, rondes, qui deviennent opaques et très apparentes en grossissant. La matière crémeuse, constituant une de ces colonies étant prélevée et ensemencée en bouillon, y développe rapidement la culture bactérienne de l'agent de la rage.

Avec des moelles de lapins rabiques mises à ma disposition par l'Institut Pasteur, j'ai ainsi obtenu la culture bactérienne de l'agent de la rage constituant le virus fixe.

Cette culture est identique à celle du vibrion septique.

Elle est d'autre part morphologiquement identique aux cultures bactériennes des formes gonidiennes *Corymbisporium* et *Aspergillus* de la moisissure organique de la carotte; les cultures bactériennes de ces deux formes *sont elles-mêmes identiques à celle du vibrion septique.*

Or, la culture bactérienne anaérobie du vibrion septique, transformée en hyphomycète, donne naissance à la forme gonidienne *Corymbisporium* de la moisissure organique de la carotte.

C'est donc la culture bactérienne de la forme Corymbisporium de la moisissure organique de la carotte qui constitue le virus fixe de la rage, de même qu'elle est, d'autre part, la culture du vibrion septique.

J'ai indiqué, antérieurement, qu'une grosse bactérie, *identique au vibrion septique*, pullulait dans les organes de chiens atteints de rage des rues ou inoculés avec le virus des rues.

C'est donc la même forme bactérienne, qui végète chez les animaux rabiques, qu'il s'agisse de virus des rues ou de virus fixe.

La culture bactérienne de la forme *Aspergillus* de la moisissure organique de la carotte paraît également identique à celle du vibrion septique et à celle de la forme *Corymbisporium* de la carotte. Ceci explique la rage provoquée chez le chien par inoculation des spores de la forme *Aspergillus* de la carotte.

***

Il résulte de ces faits que l'agent pathogène de la rage est la moisissure organique de la carotte sous une ou plusieurs de ses formes gonidiennes; nous avons déjà déterminé que la carotte est la source originelle de l'agent pathogène de la scarlatine.

Nous sommes donc conduits à conclure :

1° Que la rage des rues, chez le chien, accompagnée de congestion du larynx, paraît être une forme de l'infection scarlatineuse chez cet animal.

2° Que la rage n'est pas une maladie spéciale, distincte, mais seulement une forme ou complication cérébrale d'une maladie contagieuse due à une infection par une ou plusieurs formes gonidiennes de la moisissure organique de la carotte.

Si la morsure d'un chien ou l'inoculation sous-cutanée du virus ne peut pas reproduire à coup sûr les accidents nerveux (paralysie) ou la rage furieuse, c'est parce qu'elle ne détermine que la maladie infectieuse générale et ne peut reproduire sûrement la complication locale (cérébrale) que si le virus est apporté à l'endroit même où se produit cette complication (Inoculation intracérébrale).

La rage évolue chez le chien sous des formes très variées. Il est actuellement recherché si cette variété de formes évolutives correspond à une infection par des formes gonidiennes diverses de la carotte; les formes déterminées plus haut (*Corymbisporium*, *Aspergillus*, *Vibrion septique*) s'appliquent en effet uniquement aux formes de rage furieuse et paralytique. Il a déjà pu être déterminé que la forme *Monostérigmate* de la carotte détermine une forme de rage évoluant en vingt-cinq jours environ chez le chien et se terminant par des phénomènes de parésie accompagnés de secousses musculaires.

D'autres essais sont poursuivis dans le but :

1° De déterminer si l'on peut provoquer la rage chez le chien par inoculation intracérébrale du sang d'individus atteints de scarlatine parvenue seulement au début de la phase d'éruption, ou encore non parvenue à cette phase.

2° De déterminer si l'injection de sérum des individus convalescents de scarlatine peut prévenir l'éclosion de la rage.

VARICELLE

L'agent pathogène de la varicelle, resté inconnu jusqu'ici, est la moisissure organique de la tomate.

Quelques auteurs ont soutenu que cet agent est le même que celui de la variole. Pour Talamon, la varicelle, la vaccine, la varioloïde et la variole ne sont que des formes différentes d'une même maladie et sont causées par un même virus.

Actuellement, le fait que la vaccine et la variole ne protègent pas contre la varicelle, et que celle-ci n'immunise pas contre la variole ni contre la vaccine, ont fait considérer la varicelle comme une maladie distincte causée par un virus différent de celui de la variole.

Dans une longue série de recherches, j'ai isolé, puis identifié, le virus de la variole : la source de ce virus, ainsi que de celui de la vaccine, est la moisissure organique de la pomme de terre. Cette conclusion a été tirée, malgré les échecs des essais de vaccination avec les inoculations de pulpe de pomme de terre, en raison de la multiplicité des preuves d'identité entre les formes gonidiennes des moisissures vaccinales et varioliques avec celles de la moisissure organique de la pomme de terre.

Les recherches d'identification de l'agent de la varicelle vinrent confirmer la nature du virus variolique; il était probable que le virus de la varicelle, bien que distinct de celui de la variole, devait cependant avoir une certaine parenté avec lui. En effet, la recherche d'identification du virus de la varicelle démontra que la source de celui-ci était la moisissure organique de la tomate. Or la tomate est une solanée comme la pomme de terre, et les fleurs, les feuilles de celles-ci présentent une grande ressemblance avec celles de la tomate. Il y avait donc là une confirmation de l'exactitude de l'identification du virus de la variole.

Dix cas de varicelle ont été étudiés pour parvenir à l'isolement de l'agent pathogène que j'ai obtenu dans tous les cas. Pour la recherche, on utilise les croûtes des pustules et la lymphe qu'on peut en retirer avant d'avoir arraché les croûtes. Les croûtes sont appliquées par leur face épidermique sur gélose ou sur carotte; la lymphe est cultivée en bouillon. Sur les croûtes se développent diverses moisissures; souvent il ne se développe qu'une matière crémeuse, bactérienne, qui coule sur le milieu de culture.

La lymphe, qu'on obtient toujours en très petite quantité, doit être

ensemencée dans une petite quantité de bouillon, 1 ou 2 centimètres cubes; quand la culture est développée, on la reporte dans un matras. Celui-ci, comme la culture initiale, étant conservé à 22-24°, il s'y développe quelquefois à la longue, soit un voile de moisissure, soit des colonies mycéliennes flottantes qui, en atteignant la surface, donnent des fructifications aériennes. Pour obtenir rapidement des formes gonidiennes de l'agent pathogène, il est préférable d'inoculer la culture au cobaye et de cultiver sur gélose la pulpe de ses organes. On obtient ainsi facilement les formes *Penicilium*, *Aspergillus*, *Sterigmatocystis*, *Monostérigmate* et *Sporothricum*, et une culture bactérienne copieuse, vigoureuse, sous forme de matière crémeuse qui coule dans les tubes. Ces divers éléments suffisent à l'identification.

J'ai obtenu ainsi les formes gonidiennes suivantes de l'agent pathogène :

1° La forme *Monostérigmate* (Fig. 3, pl. 262).

2° La forme *Sterigmatocystis* (Fig. 2, 4, 5, pl. 262).

3° La forme *Penicilium* (Fig. 1 et 6 à 10, pl. 262).

La culture des croûtes de varicelle donne très facilement naissance à la forme *Sterigmatocystis*, plus rarement à la forme *Monostérigmate* et, difficilement, à la forme *Penicilium* parfaite.

J'ai dû, pour obtenir cette dernière à volonté, inoculer des cultures bactériennes de varicelle, ou de la lymphe de pustules, à des cobayes et cultiver sur gélose la pulpe de leurs organes.

Les cultures bactériennes de varicelle en bouillon ou sur gélose se développent souvent sous la forme de grains sphériques, isolés ou accolés deux à deux, et se reproduisent sous la même forme bacillaire. On les obtient plus facilement par culture sur gélose de la pulpe des organes de cobayes inoculés.

Les figures 7, 8, 9, 10 de la planche 206 représentent les différentes formes que peut prendre l'agent pathogène d'un cas de varicelle, le premier que j'ai étudié. J'ai obtenu une première culture dont les éléments sont des grains accolés sous forme de diplocoques (Fig. 8), une deuxième de la forme bacillaire (Fig. 9, 10) et une troisième de forme caractéristique renfermant, outre des diplocoques, de grosses masses ovales se reproduisant par bourgeonnement (Fig. 7).

Identification de l'agent pathogène.

En face des échecs de mes tentatives d'immunisation contre la vaccine à l'aide de pulpe de tubercule de pomme de terre ou des cultures bactériennes qu'on peut en obtenir, je recherchai si le virus de la variole ne serait pas la moisissure organique d'une plante très voisine; je fis donc des cultures de plantes de la même famille, la tomate et l'aubergine, pour obtenir les cultures bactériennes et les formes gonidiennes.

Dès les premières cultures de tomate obtenues, je constatai l'identité parfaite de l'une d'elles avec la culture de varicelle représentée dans la figure 7. Je constatai une identité aussi parfaite entre une culture bacillaire de tomate et la culture de varicelle représentées dans les figures 9 et 10 (Pl. 206).

Le virus de la varicelle devait donc être la moisissure organique de la tomate. Des cultures de pulpe de tomate donnèrent facilement naissance à la forme gonidienne *Sterigmatocystis*, mais difficilement à la forme *Penicilium*. Un cobaye fut inoculé avec de la pulpe de tomate et la pulpe de ses organes cultivée sur gélose. La forme *Penicilium* obtenue était identique à celle de la varicelle. L'identification était donc réalisée avec certitude par les cultures bactériennes et par les deux formes gonidiennes *Penicilium* et *Sterigmatocystis*; de nouvelles formes gonidiennes sont recherchées en vue de la compléter.

COW-POX, VACCINE, VARIOLE ET FIÈVRE APHTEUSE

J'ai réuni ces trois maladies parce qu'elles ne sont que des formes ou aspects différents d'une même maladie qui évolue, soit sous l'aspect de la variole quand elle est spontanée, soit de la vaccine quand elle est conférée par inoculation vaccinale, soit sous l'aspect de la fièvre aphteuse chez les bovidés ou autres animaux. Le cow-pox de la vache est une forme de la fièvre aphteuse spontanée; cette conclusion est imposée par le fait que le virus de la vaccine (qui est le cow-pox) a la même source originelle que la fièvre aphteuse.

La source originelle des agents pathogènes de ces diverses formes est la même : c'est la moisissure organique de la pomme de terre. Mais chaque maladie se distingue des autres par la qualité de la forme gonidienne infectante.

Ces conclusions ne résultent pas d'hypothèses plus ou moins vraisemblables, mais de démonstrations par des faits positifs tellement probants que le moindre doute ne peut exister. En effet :

1° J'ai transformé l'agent actif du vaccin, qui est une moisissure, en trois formes gonidiennes différentes : *Penicilium*, *Verticilium*, et une troisième de la forme *Ovularia*.

Ces trois formes gonidiennes sont caractéristiques de la moisissure organique de la pomme de terre à laquelle elles appartiennent. Le *Verticilium* est l'espèce *Verticilium alboatrum*.

2° J'ai isolé à l'aide des croûtes de pustules varioliques la moisissure qui est l'agent pathogène de la variole sous ses formes bactériennes et gonidiennes.

Parmi ces dernières, j'ai obtenu :

A. Le *Phytophtora infestans* ou *Peronospora solani* et sa forme d'évolution ou type *Mucor*.

B. Une forme *Passalora*.

C. Le *Spicaria solani*.

D. L'*Aspergillus solani*.

E. Le *Sterigmatocystis solani*.

F. Le *Penicilium solani*.

G. Le *Monosterigmatis solani*.

H. Une forme intermédiaire entre la forme *Monostérigmate* et la forme *Spicaria*.

Toutes ces formes gonidiennes sont caractéristiques de la moisissure organique de la pomme de terre.

3° J'ai isolé de la lymphe des aphtes la moisissure qui est l'agent pathogène de la fièvre aphteuse des bovidés sous ses formes bactériennes et gonidiennes. J'ai obtenu par ces dernières :

A. La forme *Monostérigmate* identique à celle de la moisissure variolique et à celle de la moisissure organique de la pomme de terre.

B. Une forme gonidienne distincte, intermédiaire entre la forme *Spicaria solani* et la forme *Verticilium alboatrum*. J'ai obtenu cette même forme gonidienne par transformation directe de la moisissure organique de la pomme de terre.

C. Le *Verticilium alboatrum* ou *Verticilium solani*.

D. Le *Fusarium solani*.

E. Le *Penicilium solani*.

4° Les éléments caractéristiques des cultures bactériennes de la vaccine, de la variole et de la fièvre aphteuse sont identiques à ceux des cultures bactériennes de la moisissure organique de la pomme de terre ou de ses formes gonidiennes.

Cette étude a présenté les plus grandes difficultés, d'une part en raison de la rareté des cas de variole que j'ai pu étudier (deux seulement) et, d'autre part, en raison précisément de la communauté d'origine des trois maladies. La recherche de l'identification de leurs moisissures spécifiques et de la source originelle du virus donna un résultat concluant pour la fièvre aphteuse en premier lieu; sachant que cette maladie est causée par la moisissure organique de la pomme de terre, je crus longtemps que celle-ci ne pouvait être également l'agent de la vaccine et de la variole. Mais l'étude simultanée et prolongée des formes bactériennes et gonidiennes de l'agent actif de ces maladies conduisit finalement à leur identification.

VACCINE

J'ai étudié la vaccine à l'aide de pulpe vaccinale et de vaccin glycériné que le Docteur Camus, directeur de l'Institut de vaccine de l'Académie de Médecine, a obligeamment mis maintes fois à ma disposition.

Les formes gonidiennes de la moisissure vaccinale s'obtiennent facilement par divers procédés :

1° En étalant sur gélose et sur carotte sucrée la pulpe vaccinale préalablement broyée avec un peu d'eau distillée. Les tubes de culture sont conservés à la température du laboratoire (16-18°) ou dans une chambre chaude (22-24°). Les colonies de moisissures qui se développent sont reportées sur d'autres tubes de culture dès qu'elles ont atteint un développement suffisant.

2° En inoculant au cobaye un peu de pulpe vaccinale ou de vaccin glycériné et en cultivant sur gélose la pulpe des organes (poumon, foie, rate), après la mort de l'animal.

Quant à la culture bactérienne, elle s'obtient sans difficulté en ensemençant du bouillon de veau peptoné glycosé avec un peu de pulpe vaccinale ou de vaccin glycériné, les cultures étant conservées à la température ambiante (18-20°) et à la lumière qui ne paraît nullement gêner leur développement; elle existe également sous forme d'enduit crémeux qui coule au fond des tubes, dans les cultures de la pulpe des organes des animaux inoculés avec le vaccin.

Avant de commencer l'étude des formes de la moisissure vaccinale, il est nécessaire de rappeler que j'ai obtenu les formes gonidiennes de la moisissure organique de la pomme de terre par transformation spontanée, naturelle, de celle-ci à l'aide de procédés de culture appropriés. J'ai ainsi obtenu les formes *Phytophtora*, *Mucor*, *Monostérigmate*, *Verticilium*, *Spicaria*, *Fusarium*, *Penicilium*, etc., et, en outre, la culture bactérienne avec ses diverses formes. Ces formes, ou au moins la plupart, sont représentées dans les planches 145 et 149 auxquelles il sera nécessaire de se reporter pour l'identification des types.

Formes gonidiennes de la moisissure vaccinale.

Par les cultures de pulpe vaccinale de génisse sur milieux solides, j'ai obtenu quatre formes gonidiennes différentes : les formes *Penicilium*, *Aspergillus*, *Verticilium*, et une forme que je rapporte provisoirement au type *Ovularia* (Saccardo) pour la désigner.

J'ai éliminé la forme *Aspergillus* dont l'étude d'identification est insuffisante jusqu'ici. Par contre, les trois autres formes gonidiennes appartiennent à la moisissure organique de la pomme de terre.

Forme Ovularia.

La première forme, rapportée au type *Ovularia* (Fig. 1, 2, pl. 263), est caractérisée par de grosses gonidies ou masses ovales portées latéralement à l'extrémité des rameaux mycéliens. Une forme identique a été obtenue dans les cultures de pomme de terre (Fig. 7, 8, 9, 10, pl. 147); elle s'observe surtout sur les cultures bactériennes de pommes de terre ensemencées sur gélose (pomme de terre pourrie), qui évoluent au type *Fusarium* ou au type *Penicilium*. Elle se développe directement aussi, sous une forme très voisine, sur la pulpe de tige aérienne de pomme de terre saine étalée sur gélose (Fig. 6, pl. 146). Cette forme gonidienne est une étape de l'évolution de la moisissure vers les formes *Penicilium* ou *Citromyces*.

A l'identification déjà suffisante de cette forme gonidienne de la moisissure vaccinale est venue s'ajouter une autre preuve; cette forme s'est transformée spontanément, dans la culture même, en une forme *Penicilium* qui était le *Penicilium solani*.

Forme Verticilium.

La deuxième forme gonidienne de la moisissure vaccinale (Fig. 3, 4, pl. 263) est le *Verticilium alboatrum* de la moisissure organique de la pomme de terre. L'identification de ce type a été difficile. En effet, la moisissure organique de la betterave possède une forme *Verticilium* à peu près identique et si voisine que j'ai cru tout d'abord, et assez longtemps, que la source originelle du virus vaccinal était la betterave; mais j'obtins, par inoculation au lapin et culture de ses organes, la transformation de la forme *Verticilium* de la moisissure vaccinale en *Penicilium solani* (Fig. 1 et 3 à 9, pl. 264). Enfin, preuve définitive, j'obtins la forme *Verticilium solani* semblable à celle de la moisissure vaccinale, dans les cultures de la pulpe des organes d'un cobaye inoculé avec du jus du parenchyme d'un tubercule de pomme de terre.

Enfin, la culture du *Verticilium alboatrum* possède une teinte rousse plus foncée que celle du *Verticilium* de la betterave, qui est ocre jaunâtre ou ocre roussâtre pâle; cette différence de couleur suffit pour distinguer les deux cultures.

Il s'agit donc bien ici du *Verticilium solani*.

Forme Penicilium.

La forme *Penicilium* de la moisissure vaccinale s'obtient très facilement dans les cultures. Que ce soit par la voie directe (étalement de la pulpe vaccinale sur gélose) ou indirecte (inoculation au cobaye et culture des organes), les cultures se recouvrent totalement de colonies de *Penicilium* de couleur verte. L'identification de cette forme *Penicilium* est généralement compliquée par le fait que les cultures issues de la pulpe vaccinale, directement ou indirectement, possèdent un mycélium vigoureux, large, d'où il résulte que les arborisations gonidiennes ont une apparence lourde, empâtée, qui modifie leur aspect; néanmoins, les caractères essentiels restent inchangés. On facilitera d'ailleurs l'identification en choisissant, comme termes de comparaison, les types d'une culture de *Penicilium* obtenue par culture des organes d'un cobaye inoculé avec un peu de pulpe ou de jus de pomme de terre broyée.

Limité dans ce livre par le nombre excessif de planches, la comparaison se fera ici avec les types des planches 272 et 273, choisis dans deux cultures de *Penicilium* développées spontanément, l'une (Pl. 272) sur pulpe de pomme de terre saine étalée sur gélose, l'autre (Pl. 273) sur le parenchyme même d'un tubercule de pomme de terre cassé en deux morceaux et conservé en cristallisoir stérile.

Les planches 264 et 265 montrent différents types de la forme *Penicilium* de la moisissure vaccinale; ceux de la planche 265 sont fréquents et difficiles à identifier; mais on peut cependant réaliser leur identification en les comparant à ceux d'une culture de *Penicilium* issue d'une transformation directe du *Fusarium solani :* celle-ci contient, notamment, de nombreuses fructifications identiques aux types des figures 6 et 7 de la planche 264, développées spontanément sur la pulpe vaccinale du lapin cultivée sur gélose.

En même temps que cette comparaison de la forme *Penicilium* de la moisissure vaccinale avec celle de la moisissure organique de la pomme de terre, une autre comparaison doit être faite avec celle des moisissures de la variole et de la fièvre aphteuse.

De cette comparaison résulte :

1° Une conclusion d'identité entre les moisissures vaccinale, variolique et de la fièvre aphteuse.

2° L'identification de ces moisissures avec la moisissure organique de la pomme de terre.

Cette identité qui résulte de la seule comparaison de la forme *Penicilium* des moisissures pathogènes avec le *Penicilium solani* est, en outre, confirmée par le fait que la forme *Verticilium alboatrum solani* est une forme gonidienne appartenant à la fois aux agents de la fièvre aphteuse et de la vaccine.

Formes bactériennes de la moisissure vaccinale.

Il a été indiqué par quels procédés on peut les obtenir; elles doivent être faites et conservées à la température de 18-24°. La planche 266 représente :

1° La forme des éléments d'une culture en bouillon de 24 heures obtenue par ensemencement d'une colonie bactérienne développée sur la pulpe du foie d'un cobaye inoculé avec un peu de pulpe vaccinale (Fig. 1 et 2).

2° La forme des éléments d'une culture de pulpe vaccinale en bouillon de veau peptoné glycosé, après vingt-quatre heures (Fig. 3), six jours (Fig. 4), neuf jours (Fig. 5) et treize jours (Fig. 6).

3° La forme des éléments d'une culture de vaccin glycériné en bouillon après deux jours (Fig. 7) et treize jours (Fig. 8).

L'examen de ces figures révèle qu'il existe dans ces cultures une variété de formes bactériennes telles, qu'un observateur non prévenu conclurait à une association bactérienne, c'est-à-dire à un mélenge d'espèces différentes. C'est vraisemblablement d'ailleurs cette variété de formes qui, jusqu'ici, a dérouté les observateurs dans l'étude des cultures bactériennes de la vaccine. En réalité, il n'y a pas mélange bactérien, mais polymorphisme bactérien dans une culture pure d'une seule espèce.

La raison de ces formes bactériennes multiples et si différentes dans les cultures de vaccine apparaît dès qu'on examine les cultures bactériennes de la pomme de terre; on y constate immédiatement le même polymorphisme et les mêmes formes bactériennes. Il est inutile, pour cette comparaison, de s'adresser à des cultures spéciales en bouillon.

En effet, les cultures bactériennes naturelles qui naissent spontanément à l'intérieur d'une pomme de terre, par transformation de sa moisissure organique dans diverses conditions, sont parfaitement identiques aux cultures de vaccine. Cette question des cultures spontanées dans les tubercules de pomme de terre a déjà été traitée ailleurs; les formes bacté-

riennes observées sont exposées dans la planche 145; elles ont cinq origines différentes.

1° Les figures 1 et 2 représentent les éléments bactériens de la pourriture naturelle de la pomme de terre dans le sol; elles montrent deux catégories d'éléments : des petits et d'autres beaucoup plus gros. Les bacilles minces ont 0, 2 à 0 μ 4 de large; les gros bacilles ont de 1 à 10 μ. Ces derniers sont les éléments de segmentation de la moisissure organique qui, évoluant au type *Phytophtora*, n'y parvient pas et se résout en culture bactérienne. On retrouve ces éléments de segmentation dans le mycélium du *Phytophtora infestans*.

2° Un procédé simple pour obtenir une culture bactérienne pure de la pomme de terre est de la laver et de la brosser soigneusement, d'aseptiser l'extérieur, puis de la soumettre à la gelée en plaçant le vase aseptique qui la contient dans un mélange de glace et de sel marin. Retirée de ce mélange et conservée à la température ambiante elle pourrit et laisse écouler un liquide qui est une culture bactérienne pure de la pomme de terre (Fig. 3, pl. 145). Cette culture contient une grosse forme bacillaire de 1 μ de large et une forme plus petite polymorphe (de 0,2 à 0,5 μ de large) avec des éléments intermédiaires entre les deux grosseurs. La pourriture du tubercule même est très riche en éléments de grosse taille (de 1 à 10 μ, fig. 4, 5, pl. 145).

3° Un autre procédé consiste à détruire l'organisation du tubercule par la chaleur. Après l'avoir aseptisé, on le chauffe pendant une heure ou deux à 55° dans de l'eau stérile. Le tubercule ainsi traité, et abandonné à lui-même, pourrit comme le tubercule gelé et laisse suinter un liquide qui est une culture bactérienne pure de la pomme de terre (Fig. 6, 7, pl. 145); on trouve dans cette culture des éléments identiques à ceux de la culture obtenue par gelée.

4° On peut obtenir la culture bactérienne en raclant le parenchyme aseptique de la coupe d'un tubercule et étalant la pulpe sur gélose. Il se forme une culture bactérienne sous la forme d'une substance épaisse semi-liquide qui coule au fond du tube. Cette culture bactérienne, examinée au début de sa formation, se montre constituée par des éléments identiques à ceux de la culture bactérienne de vaccine représentés dans les figures 1 et 2 de la planche 266.

On obtient également une culture en cultivant sur gélose la pulpe de toute autre partie du végétal, tige ou fruit par exemple. La figure 8, planche 145, représente la forme des éléments bactériens d'une culture

bactérienne du fruit sur gélose repiquée en bouillon, après vingt-quatre heures.

5° On peut obtenir enfin la culture bactérienne par retour des formes gonidiennes de la moisissure à l'état bactérien; les figures 9, 10, 11, 12, planche 145, représentent les éléments bactériens d'une culture pure de *Fusarium solani spontanément liquéfiée* et formant encore, outre des éléments bactériens, des fructifications rudimentaires (biloculaires) du *Fusarium*.

La comparaison des formes bactériennes de la moisissure vaccinale avec celles de la moisissure organique de la pomme de terre démontre leur identité; les formes bactériennes de la moisissure vaccinale, contenues dans les figures 3, 4, 5, 6, de la planche 266, sont identiques à celles de la moisissure organique de la pomme de terre gelée ou chauffée contenues dans les figures 3, 6, 7, 8, de la planche 145.

La grosse forme bacillaire développée seule dans la culture de vaccin glycériné en bouillon est celle des cultures de pomme de terre apparente dans les figures 2, 3, 4, 5, 7, de la planche 145; elle s'est développée seule à l'état de pureté sous une influence spéciale qui, probablement, est celle de la glycérine.

Ainsi, l'identité de la moisissure vaccinale et de la moisissure organique de la pomme de terre, établie par la comparaison de leurs formes gonidiennes, est confirmée par la comparaison des formes bactériennes.

VARIOLE

La vaccine, immunisant contre la phase aiguë ou bactérienne de la variole, il en résulte que celle-ci doit être également causée par la moisissure organique de la pomme de terre et *que, par conséquent, toutes les formes gonidiennes de la moisissure variolique doivent être celles de la pomme de terre, sinon la démonstration qui vient d'être faite pour la vaccine serait fausse.* On va voir que l'étude de la variole a donné une confirmation parfaite de l'origine de la vaccine par la connaissance qu'elle apporte de six formes gonidiennes de la moisissure variolique qui sont caractéristiques de la pomme de terre.

J'ai pu obtenir du virus variolique de deux cas de variole. Du premier, hospitalisé au lazaret de Marseille, une douzaine de fortes croûtes de pustules me furent adressées par le Docteur Ribot, médecin de l'établissement. Je dois à l'obligeance du Docteur Valleteau de Mouillac, médecin de l'hôpital de Cherbourg, des matériaux provenant d'un deuxième cas de variole développée chez un nègre, cuisinier à bord d'un transatlantique; de ce cas, j'eus à ma disposition une soixantaine de croûtes, c'est-à-dire une quantité de virus suffisante pour une longue étude.

De ces croûtes, j'ai obtenu l'agent pathogène de la variole sous ses formes gonidiennes et sous la forme bactérienne; elles furent cultivées sur carotte et sur gélose, la face cutanée externe appliquée sur la surface du milieu de culture.

De ces cultures, il fut obtenu huit formes gonidiennes, soit directement, soit par transformation indirecte des formes *Passalora* et *Aspergillus ;* les six premières furent obtenues à l'aide des croûtes du malade du Lazaret de Marseille, les deux dernières avec les croûtes du malade de Cherbourg; ces formes sont :

1° Une forme *Penicilium* (Fig. 4 à 14, pl. 270).

2° Une forme *Citromyces* (Fig. 5, 6, pl. 268).

3° Une forme *Spicaria* (Fig. 7, 8, pl. 268).

4° Une forme *Aspergillus* (Fig. 1, 2, pl. 268).

5° Le *Phytophtora infestans* ou *Peronospora solani,* qui se développa sur les cultures de la pulpe des organes d'un cobaye inoculé avec la forme *Aspergillus.*

6° Une forme gonidienne que je rapporte provisoirement au type *Passalora* (Fig. 3, 4, pl. 268).

7° Le *Monosterigmatis solani.*

8° Le *Sterigmatocystis solani.*

Forme Penicilium.

Cette forme est le *Penicilium solani ;* une étude comparative des types démontre l'identité :

A. Du *Penicilium variolique* obtenu par la voie directe (culture des croûtes des pustules (Fig. 4 à 14, pl. 270)).

B. Du *Penicilium vaccinal* (Planches 264 et 265).

C. Du *Penicilium* de la moisissure de la fièvre aphteuse (Fig. 1 à 7, pl. 276).

D. Du *Penicilium* de la moisissure organique de la pomme de terre (Pl. 272, 273).

Forme Citromyces.

La forme *Citromyces* (Fig. 5, 6, pl, 267) est également identique à celle de la moisissure organique de la pomme de terre.

Forme Spicaria.

La forme *Spicaria* de la moisissure variolique est le *Spicaria solani,* identification qu'on contrôlera facilement en comparant les figures 7 et 8 de la planche 267 (variole) à la figure 7 de la planche 146 (*Spicaria solani,* développé spontanément dans une culture de pulpe de fruit sain de la pomme de terre).

La culture du *Spicaria* de la variole est, comme celle du *Spicaria solani,* de couleur ocre roussâtre; l'identification fut complétée par une étude de transformation gonidienne; les spores du *Spicaria variolique* furent inoculées à un cobaye dont la pulpe des organes fut cultivée sur gélose après la mort. Les cultures se recouvrirent du *Penicilium solani.* L'identification était donc parfaitement sûre.

Formes Aspergillus et Phytophtora infestans.

Cette forme (Fig. 1, 2, pl. 267) est celle de l'*Aspergillus solani.* On obtient facilement celle-ci dans les cultures de la pulpe des organes d'un cobaye inoculé avec du jus de tubercule de pomme de terre; elle se pré-

sente, soit avec des gonidiophores courts, trapus, comme dans les figures 1, 2, planche 267 (variole), soit avec des gonidiophores longs; les deux types peuvent être confondus dans une même culture.

L'identification de cette forme *Aspergillus* fut d'autre part recherchée par transformation. Dans ce but, des spores d'une culture d'*Aspergillus* émulsionnées dans de l'eau salée furent inoculées à deux cobayes. Dans les cultures de la pulpe des organes des animaux faites après la mort, se développèrent des colonies de la forme gonidienne la plus caractéristique de la pomme de terre : le *Phytophtora infestans.*

Cette moisissure fut obtenue sous deux formes :

L'une était la forme caractéristique à grosses gonidies ovalaires (Fig. 4, 5, pl. 268); elle évolua vers le type *Mucor* (Fig. 6, 7, pl. 268), comme cela a souvent lieu pour le *Phytophtora infestans ;* certains des filaments mycéliens avaient la forme caractéristique du mycélium du *Phytophtora* en voie de développement (Fig. 2, pl. 268. Comparer fig. 1, pl. 147 : développement spontané du *Phytophtora* sur pourriture de la pomme de terre). D'autres filaments mycéliens, les plus nombreux, présentaient les caractères du mycélium du *Mucor solani* et du *Phytophtora* (Fig. 1, 4, 5, 6, 7, pl. 268 (variole) et fig. 4, 5, 6, pl. 149 (pomme de terre)). Je rappelle que cette forme *Phytophtora*, représentée dans les figures 6, 7, 8, planche 149, a été obtenue par transformation spontanée de la moisissure organique saine de la pomme de terre (Culture de pulpe du centre d'un tubercule sur gélose).

L'autre est la forme de *Phytophtora* (Fig. 3, pl. 268) que j'ai obtenue par développement spontané sur la pulpe du centre de la tige saine de la pomme de terre cultivée sur gélose (Fig. 1, 2, 3, pl. 146); c'est une forme maigre, assez pauvre en gonidies.

L'identification de la forme *Aspergillus* de la moisissure variolique était donc parfaitement sûre, puisqu'elle se transformait en *Phytophtora infestans*, la forme gonidienne la plus caractéristique de la pomme de terre avec le *Fusarium solani.*

Forme Passalora.

Cette forme gonidienne de la moisissure variolique est représentée dans les figures 3, 4, planche 267.

Je l'ai obtenue également de la moisissure organique de la pomme de terre, par culture de la pulpe des organes d'un cobaye inoculé avec du jus de tubercule. La moisissure obtenue, non figurée dans les planches,

présentait les boules ovales pédiculées caractéristiques du *Passalora*, mais il n'en existait qu'un petit nombre de forme caractéristique, les autres évoluaient toutes à la forme *Sterigmatocystis* d'un type spécial, dont les stérigmates émettent des chaînes de spores remarquablement longues.

L'identification de la moisissure développée sur les croûtes de variole fut réalisée d'une façon certaine par la voie des transformations gonidiennes indirectes. Une émulsion d'une culture de la moisissure fut inoculée au lapin, dont la pulpe des organes fut cultivée sur gélose après la mort. Sur la pulpe du foie se développa la forme *Aspergillus* (Fig. 1, 2, pl. 269), déjà obtenue directement par culture des croûtes (Fig. 1, 2, pl. 267); sur la pulpe du poumon se développa une forme *Penicilium* (Fig. 3 à 8, pl. 269 et fig. 1, 2, 3, pl. 270) qui est la forme légère ou grêle du *Penicilium solani* (Comparer à fig. 4, 5, 6, 7, 11, 12, 13, 14, 15, 16, pl. 273, pomme de terre).

Ainsi, cette forme spéciale, restée stable jusqu'ici, est donc bien une forme gonidienne de la moisissure organique de la pomme de terre.

Les six formes gonidiennes que nous venons d'étudier ont été obtenues par transformation du même virus variolique provenant du cas de variole du lazaret de Marseille.

Parmi ces six formes gonidiennes, trois sont caractéristiques de la pomme de terre et facilement identifiables : ce sont les formes *Phytophtora infestans*, *Spicaria solani*, *Penicilium solani*. Les autres peuvent être identifiées avec certitude par transformation.

Cet ensemble de formes gonidiennes de la moisissure variolique constitue donc une démonstration sûre de sa nature et de son origine : elle est la moisissure organique de la pomme de terre; cette plante est donc la source originelle du virus variolique.

L'étude du deuxième cas de variole de l'hôpital de Cherbourg confirma cette conclusion : la culture des croûtes fournit directement trois formes gonidiennes : le *Penicilium solani*, le *Sterigmatocystis solani* et une forme *Monostérigmate* évoluée.

La forme *Penicilium* (Fig. 1 à 12, pl. 271) était celle du *Penicilium solani*.

Forme Monostérigmate.

Cette forme représentée dans les figures 13, 14, 15, pl. 271, est la forme *Monostérigmate* de la moisissure organique de la pomme de terre.

La confrontation entre les deux moisissures montre une identité complète. Cette même forme *Monostérigmate* s'obtient également par transformation du virus de la fièvre aphteuse et par transformation des cultures de tétanos. Les deux moisissures ainsi obtenues s'identifient de façon parfaite avec la forme *Monostérigmate* de la moisissure organique de la pomme de terre.

Forme Sterigmatocystis.

Cette forme gonidienne s'identifie avec celle de la pomme de terre. On l'obtient directement sur les croûtes de variole cultivées sur gélose, mais plutôt dans les cultures de la pulpe des organes de cobayes inoculés avec une émulsion de croûtes de pustules de variole broyées dans l'eau.

Dans ces cultures, la forme *Sterigmatocystis* se développe sous deux aspects :

1° Sous la forme d'une colonie arrondie, saillante, de couleur vert pré clair au centre, puis jaunâtre et enfin blanc crême au pourtour; la couleur des colonies varie; elles peuvent être à peine teintées de jaune verdâtre au centre; la tête fructifère est globuleuse, et les fines spores émises par les stérigmates ne sont pas liées en chaînes, ou seulement en chaînes très courtes.

2° Sous la forme d'une colonie d'un blanc de lait, peu saillante. Les têtes fructifères, qui ont souvent la forme d'un éventail, émettent de grosses spores qui restent réunies en très longues chaînes longtemps adhérentes aux stérigmates. Cette forme très spéciale provient de la transformation de la forme *Passalora*.

On obtient ces deux formes *Stérigmatocystis*, parfaitement identiques aux précédentes, dans les cultures de la pulpe des organes du cobaye inoculé avec du jus de tubercules de pomme de terre. La forme blanche se développe en général tardivement dans les cultures.

Les deux nouvelles formes gonidiennes, obtenues des croûtes du deuxième cas de variole étudié, confirment donc l'identification déjà établie précédemment.

L'agent pathogène de la variole est donc la moisissure organique de la pomme de terre.

Etudions maintenant les cultures bactériennes du virus variolique afin de rechercher si elles s'identifient à celles de la moisissure organique de la pomme de terre.

Obtention et étude des cultures bactériennes de la variole.

Les formes bactériennes de la variole s'obtiennent :

1° Par culture directe des croûtes des pustules en bouillon de veau peptoné glycosé, conservé à la température ambiante (18-24°).

2° Par inoculation au cobaye, soit d'une émulsion de croûtes de pustules broyées, soit des formes gonidiennes de la moisissure variolique, et culture sur gélose de la pulpe des organes après la mort. Sur ces cultures se forme, soit en colonies, soit en nappe, une matière crémeuse semi-liquide qui est une culture bactérienne de l'agent variolique.

Les formes représentées dans la planche 274 ont toutes été obtenues par culture des organes du cobaye ou du lapin inoculé soit avec la forme *Aspergillus* de la variole, soit avec la forme *Phytophtora* ou *Mucor* obtenue de cet *Aspergillus*. La culture de *Phytophtora* a été choisie, en particulier, parce que, en se liquéfiant dans les tubes de gélose, elle émettait une odeur fétide identique à celle des varioleux.

Les spores de la forme gonidienne *Aspergillus*, inoculées au cobaye par la voie intraveineuse, développent la culture bactérienne exposée dans la figure 1, planche 274; toutes les autres figures de cette planche (Fig. 2 à 8) se rapportent aux types bactériens existant dans les cultures sur gélose de la pulpe des organes du cobaye ou du lapin inoculés avec la forme *Phytophtora* issue de l'*Aspergillus* développé directement sur les croûtes de variole; dans ces cultures, reportées en bouillon, coexistent deux types bacillaires, du premier au huitième jour : un type gros, trapu, de 0, 8 à 1 μ de largeur et un type plus mince de 0 μ 3 à 0 μ 5 en moyenne; les bacilles des deux types ont une longueur variable suivant le degré de segmentation; mais le type trapu a le plus généralement 4 μ de long en moyenne (3,5 à 4,5).

Ces deux types se retrouvent dans toutes les cultures. *Ce sont les deux types qui ont déjà été signalés dans les cultures bactériennes de la moisissure vaccinale* (Fig. 3, 5 et 7, pl. 266) *et dans les cultures bactériennes de la moisissure organique de la pomme de terre* (Fig. 3, pl. 145).

On trouve, en outre, dans les cultures âgées de un à huit jours, soit des masses d'agglomération de grosseurs diverses, souvent groupées en amas (Fig. 2, pl. 274), soit de gros troncs mycéliens émettant les rameaux qui, par segmentation, libèrent les bacilles (Fig. 5, pl. 274).

Dans les cultures âgées de huit jours ou plus, dont l'évolution ne s'ar-

rête pas à ces formes bacillaires et qui tendent à évoluer vers la reconstitution des formes d'hyphomycètes aériens, on trouve, outre le mycélium qui se segmente en bacilles du type trapu, une autre forme de ce même mycélium, également segmentée, mais qui perd son protoplasme basophile (par émission d'éléments basophiles à l'extérieur) et se transforme en longues chaînes de coccobacilles pourvus de deux globules polaires (Fig. 6, 7, 8, pl. 274). Les figures 7 et 8 montrent, outre ces longues chaînes, des filaments segmentés en bacilles du type trapu en voie de transformation en type coccobacillaire. Outre ces chaînes de coccobacilles, les cultures âgées de plus de 8 jours, dont l'évolution se poursuit, renferment en outre une nouvelle forme bacillaire mince (1 à 2 μ de large), de longueur variable, de très petits coccobacilles et des granulations (Microcoques, fig. 6, 7, 8, pl. 274). Ces derniers éléments existent sous une forme identique dans la pourriture humide de la pomme de terre (Fig. 1 et 2, pl. 145) et dans les cultures bactériennes âgées de la moisissure organique de ce végétal; ils existent également dans les cultures âgées de fièvre aphteuse en bouillon (Fig. 14, pl. 276); dans cette dernière, ils coexistent avec les autres types bacillaires, y compris le type trapu.

En résumé, on retrouve bien, dans les cultures bactériennes du virus variolique, les éléments qui existent dans les cultures du virus vaccinal et dans celles de la moisissure organique de la pomme de terre. Mais, cependant, les éléments bacillaires du virus variolique sont, en général, plus gros que ceux du virus vaccinal. D'autre part, la forme des éléments des cultures représentés dans les figures 5 à 8 de la planche 274, notamment des chaînes de bacilles et de coccobacilles, paraît bien différencier la variole de la vaccine. A la suite d'une série de nouvelles recherches, j'eus l'explication de ces différences : celles-ci résultent de ce fait que *les éléments des cultures bactériennes de la moisissure organique de la pomme de terre sont différents, suivant la forme gonidienne qui leur donne naissance.*

Les gros éléments bacillaires représentés dans la figure 1, les chaînes de bacilles et de coccobacilles représentées dans les figures 6, 7, 8, sont les éléments des cultures bactériennes de la forme *Aspergillus* de la pomme de terre. On obtient celle-ci en ensemençant en bouillon une culture pure d'*Aspergillus*, et en ayant soin de racler avec une spatule la surface de la gélose à l'endroit où a lieu le prélèvement; en effet, les spores pures donnent difficilement une culture bactérienne; au contraire, les éléments

segmentaires et les zymospores du mycélium de l'*Aspergillus*, qui pullulent sur la gélose, donnent facilement naissance à la culture bactérienne en bouillon. Ayant obtenu une telle culture, je constatai qu'elle donnait des chaînes de gros bacilles et d'autres chaînes de coccobacilles identiques à ceux des figures 6, 7, 8, planche 274; en vieillissant, les bacilles perdent progressivement leur protoplasme basophile et présentent des zones claires que l'on constate dans une chaîne bacillaire de la figure 8, planche 274.

Les bacilles n'ont pas toujours la même grosseur dans les cultures; on doit se rappeler que la constance et l'invariabilité sont des propriétés dont les moisissures sont dépourvues. Aussi la culture représentée dans la figure 5, planche 274, qui cependant est une culture bactérienne du type *Aspergillus*, montre des bacilles qui ont une largeur plus faible que celle de la grosse forme bacillaire de la figure 3 qui est plus caractéristique du type *Aspergillus*. Notons ici que cette culture bacillaire est identique à celle que j'ai obtenue par transformation des cultures anaérobies de tétanos; celles-ci se transforment sur gélose en une matière crémeuse, jaune clair, qui est une culture bactérienne du type *Aspergillus*, la culture bactérienne de l'*Aspergillus solani* prend, sur gélose, la même apparence d'une matière crémeuse jaune clair.

Ainsi s'expliquent les différences que l'on peut constater entre diverses cultures ayant une source originelle commune.

Ces faits nous permettent de revenir sur une différence identique qui se constate sur les cultures de vaccine. Les formes bactériennes développées dans les cultures de la pulpe des organes d'un cobaye inoculé avec de la pulpe vaccinale, sont, par exemple, celles que contiennent les figures 1 et 2, planche 266, tandis qu'une culture directe du même vaccin glycériné en bouillon contiendra la forme bactérienne de la figure 7 de la même planche; les premières formes se constatent dans les cultures directes de la pulpe de tubercule ou de tige de pomme de terre; les secondes sont celles de la forme *Aspergillus* de la pomme de terre.

En résumé, les cultures bactériennes de vaccin, de variole et de pomme de terre, présentent une grande variabilité; mais la cause de celle-ci étant connue et l'origine gonidienne des cultures étant déterminée, les différentes formes bactériennes de la vaccine et de la variole peuvent être identifiées à celles de la moisissure organique de la pomme de terre.

L'étude des cultures bactériennes de la variole confirme donc l'identification établie.

Contrôle de l'identification des moisissures vaccinale et variolique par l'étude de leur action vaccinante.

Ayant établi que la pomme de terre est la source originelle commune des agents pathogènes de la vaccine et de la variole, je me suis trouvé dans un grand embarras en mettant en face de ma conclusion les connaissances historiques suivantes :

1° La variole existait déjà dans l'ancien continent dans les temps les plus reculés, puisque le principe de la vaccination antivariolique était connu et appliqué il y a plus de trois mille ans !

2° La pomme de terre n'existerait dans l'ancien continent que depuis trois siècles et demi environ, ayant été importée d'Amérique, dit-on, vers l'an 1586.

Or, la variole faisant des ravages effroyables en Europe au douzième siècle, par exemple, la pomme de terre ne pouvait pas en être la cause si elle n'a été importée d'Amérique qu'en 1586 !

J'ai donc dû contrôler plusieurs fois l'identification des moisissures obtenues à l'aide des virus vaccinal et variolique et, chaque fois, la conclusion s'est trouvée renforcée. Ces virus donnent bien naissance aux formes gonidiennes les plus caractéristiques de la pomme de terre, *Verticilium alboatrum*, *Spicaria solani*, etc.

Le résultat de ce contrôle répété a été de me démontrer que, mes conclusions étant exactes, ce sont les connaissances historiques qui ne le sont pas. La pomme de terre a toujours dû être cultivée dans l'ancien continent, et cela depuis les temps les plus reculés. Des recherches sont actuellement faites pour retrouver la trace de cette culture avant le seizième siècle. D'autres recherches, celles qui ont trait à la reconstitution du vaccin antivariolique à l'aide de la pomme de terre elle-même, constitueront, si elles réussissent, une preuve définitive.

Mes premiers essais, relatifs à la possibilité de vacciner avec les moisissures provenant des virus vaccinal et variolique avaient abouti aux constatations suivantes :

1° L'inoculation au lapin de la culture variolique, dont les éléments sont représentés dans la planche 274, n'immunise pas le lapin contre l'action du vaccin.

3° L'inoculation de la forme *Penicilium* de la moisissure variolique n'immunise pas contre l'effet de la vaccine.

Cependant, dans un cas, j'ai obtenu l'immunisation totale d'un lapin, au trente-deuxième jour après l'inoculation de la forme *Penicilium* représentée dans les figures 3 à 8 de la planche 269.

3° L'inoculation des formes *Penicilium* et *Verticilium* de la moisissure vaccinale n'immunise pas contre les effets de la vaccine.

La vérification de l'effet des moisissures vaccinale et variolique est difficile, parce qu'elles sont très virulentes et que les animaux meurent souvent avant que la vaccination de contrôle ait pu être tentée; or elle ne peut être tentée que tardivement.

Le cas cité plus haut montre que l'immunisation peut se développer, mais elle est exceptionnelle. D'ailleurs, une fois l'identification des moisissures vaccinale et variolique établie, j'ai abandonné la recherche de leurs propriétés vaccinales pour m'appliquer uniquement à l'étude des propriétés vaccinales ou variolisantes de la moisissure organique de la pomme de terre.

Dès les premiers essais, j'ai constaté que l'inoculation au lapin de jus de tubercule de pomme de terre, ou de la culture bactérienne qu'il développe en bouillon, n'immunise pas le lapin contre les effets du vaccin; vingt-cinq jours après l'inoculation, la vaccine de contrôle pratiquée sur le dos de l'animal y développe les pustules vaccinales caractéristiques.

Fallait-il conclure de ce résultat négatif que l'identification des moisissures vaccinale et variolique était inexacte? *A plusieurs reprises les éléments de cette identification furent vérifiés à nouveau et chaque fois ce nouvel examen confirma la première détermination.*

Il est en effet impossible de ne pas conclure à l'identification des formes gonidiennes des moisissures vaccinale et variolique avec celles de la moisissure organique de la pomme de terre quand on constate :

1° Que la vaccine et la variole sont liées entre elles, puisqu'elles exercent une action vaccinante réciproque l'une contre l'autre.

2° Que le virus vaccinal donne par transformation deux formes gonidiennes de la pomme de terre, le *Penicilium solani* et le *Verticilium solani.*

3° Que le virus variolique donne, de son côté, par transformation d'autres formes gonidiennes de la moisissure organique de la pomme de terre : les formes *Phytophtora infestans, Aspergillus solani, Spicaria solani, Passalora solani, Monostérigmate, Penicilium, Citromyces* et *Sterigmatocystis solani.*

4° Que les cultures bactériennes de la vaccine sont identiques à celles de la pomme de terre.

5° Que l'isolement et l'identification de l'agent de la varicelle, maladie très voisine de la variole, font connaître qu'elle est due à la moisissure organique d'une plante très voisine de la pomme de terre : la tomate, appartenant à la même famille.

Ces faits constituent une démonstration nette, évidente de la source originelle commune des virus vaccinal et variolique : cette source est la moisissure organique de la pomme de terre.

Puisque l'inoculation des éléments figurés contenus dans le parenchyme de la pomme de terre, ou de ceux de la culture bactérienne qu'ils développent en bouillon, ne vaccine pas, bien qu'ils soient très virulents, *il devient donc certain que ce n'est pas sous cette forme qu'ils constituent les virus de la vaccine et de la variole.* J'avais évidemment cherché dans une mauvaise voie.

Cette conclusion pouvait d'ailleurs s'appuyer sur des faits connus. En effet, la forme *Aspergillus* de la moisissure organique du rat détermine la spirochétose ictéro-hémorragique. La forme *Penicilium* de la même moisissure est presque aussi virulente, mais ne provoque plus les mêmes lésions; l'inoculation d'une émulsion de substance cérébrale du rat ne tue le cobaye qu'en trois semaines environ, tandis que les formes *Aspergillus* et *Penicilium* le tuent en huit à dix jours; les lésions sont également très différentes.

Les deux formes *Aspergillus* et *Penicilium* de la levure de bière ont des propriétés fermentatives différentes. La forme *Aspergillus* ne doit donc pas, en raison de cette différence, vacciner contre la forme *Penicilium.*

Il n'est donc pas étonnant qu'une seule des formes gonidiennes de la moisissure organique de la pomme de terre puisse déterminer la pustule vaccinale et que les autres formes de cette moisissure ne possèdent pas d'action protectrice contre les effets du vaccin ou du virus variolique.

Il y avait là un groupe de phénomènes dont je n'avais pas encore abordé le déterminisme. De nouvelles recherches furent donc entreprises :

1° En vue de déterminer si une forme gonidienne de la moisissure organique d'un végétal ou d'un animal vaccine contre les autres formes gonidiennes provenant de la même source.

2° En vue de déterminer quelle est la forme gonidienne de la moisis-

sure organique de la pomme de terre capable de créer l'immunité vaccinale chez le lapin par inoculation.

3° En vue de déterminer si la forme gonidienne de la moisissure organique de la pomme de terre qui provoque la variole est différente de celle qui provoque l'éruption vaccinale.

Ces recherches sont actuellement en cours et feront l'objet d'une publication nouvelle.

FIÈVRE APTHEUSE DES BOVIDÉS

L'étude qui suit a été réalisée avec la sérosité des aphtes des bovidés atteints de fièvre aphteuse; dans deux cas, cette sérosité a été prise dans les aphtes de la langue; dans les autres, elle a été prise dans l'aphte du sabot. J'ai pu obtenir dans ces derniers cas une forte quantité de sérosité pure, non souillée.

Le prélèvement de la lymphe a eu lieu, en outre, à divers moments de l'année et dans des localités éloignées les unes des autres. Une culture bactérienne et plusieurs formes gonidiennes furent obtenues de la lymphe de chaque cas. Les différentes cultures provenant de la lymphe de diverses origines furent toutes reconnues identiques; les formes gonidiennes obtenues se rapportèrent à une seule moisissure : la moisissure organique de la pomme de terre.

L'agent pathogène de la fièvre aphteuse est donc la moisissure organique de la pomme de terre; les tubercules de ce végétal sont la source originelle du virus.

L'agent de la fièvre aphteuse est considéré comme un virus filtrant, parce que la lymphe des aphtes, filtrée sur porcelaine, est encore active; il a été démontré ailleurs que ce fait ne démontre nullement l'existence d'un virus ne contenant que des éléments filtrants; ceux-ci sont les zymospores des cultures; ces zymospores y coexistent avec d'autres éléments bactériens, mais elles traversent seules les filtres en raison de leur forme arrondie et de leur vif mouvement brownien; elles ne sont nullement invisibles; on les voit facilement à des grossissements moyens (1000 à 1200 D), car elles ont de 0 μ 2 à 0 μ 5.

La lymphe louche ou purulente des aphtes contient (Fig. 14, pl. 276) tous les éléments caractéristiques des cultures bactériennes de la moisissure organique de la pomme de terre (Fig. 7, pl. 145).

On obtient très facilement des cultures en bouillon en ensemençant une goutte de cette lymphe, surtout celle de l'aphte du sabot, en bouillon de veau peptoné glycosé, conservé à la température de 18-24°. On obtient facilement aussi les formes gonidiennes de la moisissure pathogène par les procédés suivants :

1° En déposant de la lymphe des aphtes sur toute la surface d'une carotte et d'une pomme de terre sucrées (maltose 5 %, glycose 5 %) et sur la moitié supérieure de la surface d'un tube de gélose. Les cultures sont

maintenues presque horizontales pendant vingt-quatre heures puis redressées; les formes gonidiennes apparaissent du troisième au huitième jour; il est nécessaire d'effectuer des cultures sur ces trois milieux, car certaines formes gonidiennes, *Mucor*, *Aspergillus*, par exemple, se développent de préférence sur la carotte et la pomme de terre.

2° En ensemençant une goutte de lymphe en bouillon; quand la culture a déposé ou formé un voile à la surface de celui-ci, on reporte le dépôt ou le voile sur les milieux solides précédents.

Souvent, le voile de surface se transforme en moisissure aérienne fertile à la surface même du bouillon.

3° En inoculant au cobaye la lymphe ou la culture en bouillon et cultivant sur gélose la pulpe des organes de l'animal après la mort.

On obtient la culture bactérienne et les formes gonidiennes avec de la lymphe à peine louche des aphtes de la langue; mais le résultat est beaucoup plus parfait en utilisant la lymphe de l'aphte du sabot ponctionné avec une pipette stérile avant l'ouverture spontanée; il suffit de perforer la mince paroi de l'aphte avec la pointe de la pipette pour que celle-ci se remplisse spontanément, sans aucune aspiration, par la simple pression du liquide à l'intérieur de l'aphte; on obtient ainsi facilement jusqu'à 5 centimètres cubes de lymphe d'une seule opération.

Isolement et étude des formes gonidiennes de l'agent pathogène.

Dans les premières études faites sur la fièvre aphteuse, j'ai obtenu plusieurs formes gonidiennes de l'agent pathogène par transformation *directe* d'un culture bactérienne développée par ensemencement de la sérosité d'un aphte de la langue (animal de l'abattoir de la Villette).

Les formes obtenues étaient :

1° Une forme *Penicilium* (Fig. 3 à 6, pl. 275 et fig. 1 à 7, pl. 276).

2° Une forme gonidienne qui paraît intermédiaire entre les formes *Penicilium*, *Spicaria*, *Verticilium* (Fig. 2, pl. 275).

Ces deux formes, identifiées plus tard, étaient : la première le *Penicilium solani*, la deuxième une forme que je désigne provisoirement *Spicaria verticillata solani ;* j'ai, en effet, isolé cette forme identique par transformation directe sur gélose de la culture bactérienne de pourriture de la pomme de terre (Fig. 7, pl. 148); elle paraît avoir été observée par Karsten [1].

1. Karsten (Ann. der Landwirthch in K. P.).

De la même culture originale qui avait déjà donné le *Penicilium solani* et le *Spicaria verticillata solani* j'obtins encore, ultérieurement, une des formes gonidiennes les plus caractéristiques de la pomme de terre : le *Fusarium solani.*

De l'isolement de ces formes gonidiennes caractéristiques, il résultait, sans le moindre doute, que la culture originale obtenue avec la sérosité d'un aphte de la langue contenait les éléments de la moisissure organique de la pomme de terre.

Dans une autre étude, faite peu de temps après à l'aide de sérosité prélevée sur cinq vaches d'une même écurie contaminée (commune de Chagey, Doubs), j'obtins directement, par culture de la sérosité sur carotte, les formes gonidiennes suivantes :

1° Une forme *Penicilium* identique à la précédente.

2° Une forme *Monostérigmate* (Fig. 1, pl. 275).

3° Une forme *Mucor* non représentée dans les planches; cette forme est le *Mucor solani.*

Les deux premières formes identifiées étaient le *Penicilium solani,* et le *Monosterigmatis solani.*

Une troisième étude sur la sérosité d'un aphte de la langue (commune de Noirefontaine, Doubs) permit de recueillir :

1° Le *Penicilium solani* (Fig. 4 à 17, pl. 277).

2° Un *Verticilium* (Fig. 8, 9, 10, pl. 276), dont l'étude montra l'identité avec le *Verticilium alboatrum* de la pomme de terre *(Verticilium solani),* déjà obtenu par transformation directe de la pulpe vaccinale (Fig. 3, 4, 5, pl. 263).

Une quatrième étude fut faite sur la sérosité des aphtes d'une douzaine de vaches appartenant à trois écuries situées dans trois communes différentes : commune de Sainte-Marie, de Manbouhans et de Voujaucourt (Doubs). Dans cette dernière commune, l'écurie contaminée était située dans une ferme isolée à 2 kilomètres des habitations et possédant un seul chemin de communication difficilement praticable aux voitures attelées, impraticable aux automobiles; l'invasion de la fièvre aphteuse par contamination, dans cette ferme (ferme de Feuillebois), était inadmissible. Avec de la sérosité recueillie, il fut obtenu, pour chaque écurie:

A. Ecurie de Sainte-Marie, recueillie par culture de la sérosité d'un aphte de l'onglon :

1° *Penicilium solani.*

2° *Monosterigmatis solani.*

B. Ecurie de Manbouhans ; recueilli de la sérosité d'un aphte de l'onglon :

1° *Penicilium solani.*

2° *Monosterigmatis solani.*

3° *Verticilium alboatrum.*

4° *Fusarium solani.*

C. Ecurie de la ferme de Feuillebois (commune de Voujaucourt) recueilli de la sérosité des aphtes des mamelles :

1° *Penicilium solani.*

2° *Monosterigmatis solani.*

La sérosité qui, dans chaque cas, a déjà fourni ces formes gonidiennes, est encore à l'étude et en fournira certainement encore de nouvelles.

***

En résumé :

1° Dans tous les cas étudiés, sans une seule exception, la sérosité des aphtes a toujours fourni au moins deux formes gonidiennes de la fièvre aphteuse, quelquefois trois et *toujours, sans une seule exception, ces formes gonidiennes étaient celles de la moisissure organique de la pomme de terre.*

2° Les moisissures signalées sont toutes celles qui ont été obtenues; il n'en a pas été obtenu une seule différente ne se rapportant pas à la pomme de terre; pas une seule forme de la moisissure organique du bœuf n'a été obtenue.

3° Les différentes formes gonidiennes obtenues ont été :

A. Le *Penicilium solani.*

B. Le *Monosterigmatis solani.*

C. Le *Verticilium alboatrum* ou *Verticilium solani.*

D. Le *Spicaria verticillata solani.*

E. Le *Mucor solani.*

F. Le *Fusarium solani.*

Ces résultats prouvent, sans le moindre doute, que l'agent de la fièvre aphteuse est la moisissure organique de la pomme de terre.

Comme une conclusion identique a déjà été tirée pour les agents pathogènes de la vaccine et de la variole, il doit exister une identité contrôlable entre les formes *Penicilium, Monostérigmate* et *Verticilium alboatrum* des trois moisissures pathogènes. Elle est facile à vérifier sur les planches et a déjà été signalée à l'étude de la vaccine et de la variole.

Nous allons, d'ailleurs, obtenir une nouvelle confirmation de ces différentes conclusions par l'étude des cultures bactériennes de la fièvre aphteuse.

Etude des cultures bactériennes de l'agent pathogène de la fièvre aphteuse.

La lymphe retirée d'un aphte prêt à s'ouvrir à l'extérieur contient tous les éléments de la culture de l'agent pathogène de la fièvre aphteuse; cette lymphe est donc une culture complète; ensemencée en bouillon conservé à 18-24°, elle reproduit une culture identique; mais, pour constater cette identité, il faut en suivre le développement journalier; certaines formes bactériennes n'apparaissent, en effet, que dans les cultures âgées.

Quand on examine une préparation de sérosité retirée récemment d'un aphte (étalement sur une lame de verre, dessication et fixation rapide par la chaleur, coloration au dahlia), on est frappé par la diversité des formes bactériennes (Fig. 14, pl. 276 ; sérosité de fièvre aphteuse, Noirefontaine) : formes bacillaires très grosses, moyennes ou petites, coccobacilles, microcoques, etc.

Cette diversité, qui est de nature à dérouter un observateur non prévenu, ne correspond pas comme on pourrait le croire, au premier abord, à un mélange bactérien d'espèces différentes; il n'existe dans la sérosité que les formes diverses d'une seule espèce : ce sont les formes bactériennes de la pourriture de la pomme de terre ou des cultures âgées de la moisissure organique de ce végétal (Fig. 1 à 8, pl. 145); on retrouve ces formes, en effet, dans la pourriture de la pomme de terre saine chauffée une heure ou deux à 55° (Fig. 7, pl. 145).

Dans cette pourriture on observe :

1° Une grosse forme bacillaire de 0 μ 8 à 0 μ 9 de large sur 3 μ 1/2 à 4 μ de long en moyenne, plus courte quand elle se segmente.

2° Une forme moyenne de 0 μ 3 à 0 μ 5 de large, de longueur variable.

3° Une forme très petite de 0 μ 15 à 0 μ 2 de large, de longueur variable.

4° Des coccobacilles de diverses dimensions.

5° Des microcoques de diverses tailles.

6° De fines granulations (zymospores) de 0 μ 1 à 0 μ 5.

On constate la présence de tous ces éléments, identiques, dans la sérosité des aphtes.

Si l'on ensemence cette dernière en bouillon conservé à 18-24°, on constate le développement de formes bacillaires identiques à celles qui se développent dans une culture bactérienne en bouillon de la moisissure organique de la pomme de terre (Fig. 11, 12, pl. 276). Les éléments bacillaires minces (1 à 3 μ) apparaissent en grand nombre dans les cultures âgées de huit jours ou plus (Fig. 13). Les cultures des deux catégories forment, au moins dans les premières générations, un voile d'abord bactérien et filamenteux qui, souvent, reconstitue une moisissure aérienne fertile.

***

Il résulte de ces observations que l'étude de toutes les formes de l'agent pathogène de la fièvre aphteuse, formes bactériennes ou formes gonidiennes de moisissures, conduit à constater leur identité avec celles de la moisissure organique de la pomme de terre et avec celles des agents pathogènes de la vaccine et de la variole déjà identifiées avec cette dernière.

La moisissure organique de la pomme de terre est donc la source originelle commune des agents pathogènes de la vaccine, de la variole et de la fièvre aphteuse des bovidés.

Ajoutons ici que le tétanos, dont l'agent pathogène a été déterminé comme ayant la même source originelle, la moisissure organique de la pomme de terre, aurait dû être compris dans l'étude des trois virus précédents.

L'obtention de la même forme gonidienne, le *Verticilium alboatrum* ou *solani*, de la pulpe vaccinale et de la sérosité des aphtes des bovidés montre la communauté d'origine des deux virus qui provoquent la pustule vaccinale chez l'homme ou les aphtes chez le bœuf. Cependant, on sait qu'une fièvre aphteuse n'immunise pas la vache contre les effets du vaccin. Il résulte donc de ce fait que, si la source originelle des deux virus est la même, la forme gonidienne à laquelle ils se rapportent chacun respectivement est différente.

La source de la vaccine étant le cow-pox, il faut donc conclure que deux affections différentes peuvent se développer chez la vache contaminée par deux formes gonidiennes différentes de la moisissure organique de la pomme de terre.

Ce fait est bien d'accord avec d'autres constatations déjà faites et exposées précédemment : les diverses formes gonidiennes d'une même

moisissure organique, celle du rat, par exemple, ne déterminent pas les mêmes lésions chez les animaux qu'elles infectent.

En raison des différences de propriétés fermentatives des diverses formes gonidiennes d'une même moisissure, il devient très probable que l'inoculation à un animal de la forme *Fusarium*, par exemple, ne le protège pas contre les effets bactériens des formes *Verticilium*, *Monosterigmate* ou *Aspergillus*, et réciproquement.

Les propriétés fermentatives d'une forme gonidienne exercent une telle influence que, malgré l'identité morphologique des formes *Penicilium* obtenues avec les virus vaccinal, variolique ou aphteux, on constate entre les formes obtenues par transformation de chacun de ces virus une différence qui se manifeste par l'odeur des cultures. La culture de *Penicilium* obtenue par la transformation du virus variolique, par exemple, exhale une odeur forte, caractéristique (forte odeur de moisi, accompagnée d'une autre odeur agréable, difficile à définir), que ne possède pas la culture de *Penicilium* provenant de la transformation du virus aphteux. Suivant leur origine, les cultures de *Penicilium*, issues de différentes formes gonidiennes d'une même espèce, gardent d'ailleurs certains caractères qui leur sont particuliers, mais qu'elles paraissent perdre en général après plusieurs générations et assez rapidement.

Nous sommes donc conduits à rechercher quelles sont les deux formes gonidiennes de la moisissure organique de la pomme de terre qui, végétant dans l'organisme de la vache, y déterminent soit le cow-pox, soit la fièvre aphteuse.

Il a déjà été indiqué plus haut que la même recherche est faite pour la vaccine et pour la variole.

Cette recherche qui est en somme celle du moyen de vacciner les bovidés contre la fièvre aphteuse, est déjà avancée; des essais ont lieu pour obtenir cette vaccination, soit au moyen de cultures de fièvre aphteuse ou de pulpe de pomme de terre chauffées, soit au moyen du jus même de la pomme de terre chauffé.

Ces recherches feront l'objet d'une publication ultérieure.

***

La pomme de terre étant la source originelle des virus de la fièvre aphteuse, de la vaccine et de la variole, il est facile de retrouver les divers modes de contamination des individus.

La contamination peut s'opérer :

1° Par le jus des tubercules souillant les mains qui les épluchent.

2° Par les moisissures qui se développent à la surface des pommes de terre conservées en cave (*Phytophtora* ou *Mucor*, *Fusarium solani*, etc.).

3° Par le liquide qui suinte des pommes de terre pourries et par cette pourriture même, soit à la récolte des tubercules (pourriture humide ou brune dans le sol), soit au cours de leur conservation en cave; le liquide et la pourriture sont, comme on l'a vu plus haut, une culture bactérienne virulente.

4° Par les liquides qui s'écoulent des fumiers où pourrissent les épluchures de pomme de terre ou les tubercules inutilisables qu'on y jette.

5° Par les aliments fermentés, pommes de terre cuites, soupe aux pommes de terre, datant de plusieurs jours.

On peut prévoir que les bovidés contractent la fièvre aphteuse (et le cow-pox) principalement :

1° Par inoculation du jus de pomme de terre ou de spores de moisissures souillant les mains qui ont épluché les tubercules et qui pratiquent la traite des vaches sans avoir été lavées.

2° Par écrasement sous les sabots et inclusion entre les onglons de parcelles et de jus de tubercules sains ou pourris; ce fait se produit couramment pendant la récolte des tubercules; les bovidés employés comme animaux de trait écrasent fréquemment sous leurs pieds des tubercules sains ou pourris éparpillés sur le sol des champs de culture.

3° Par inclusion de culture bactérienne entre les onglons foulant le sol contaminé par le fumier ou le purin contenant cette culture ou par la soupe de pommes de terre cuites, donnée comme aliments aux porcs et répandue sur le sol.

Les épidémies de fièvre aphteuse se multiplient et deviennent très fréquentes surtout au moment de la récolte des pommes de terre, ce qui confirme que les deux modes principaux de contamination des bovidés doivent être : d'une part, l'écrasement des tubercules pourris et sains sous les sabots et, d'autre part, la souillure des mains et des chaussures de l'homme au cours de la manipulation des tubercules pourris et sains. L'homme contamine ultérieurement la vache, soit par les mains, soit par les chaussures qui apportent la culture bactérienne dans les écuries.

Dans la transmission de la fièvre aphteuse, il n'est donc aucun besoin d'invoquer la contamination d'un village à un autre ; dans la même écurie, les animaux se transmettent naturellement la maladie, mais ils sont

également tous soumis à la même source de contamination primitive, la culture bactérienne de la pomme de terre. De l'examen soigneux auquel je me suis livré, il résulte que l'apparition de la maladie, dans une écurie, tout au moins dans la première qui est atteinte dans un village, est certainement, et presque toujours, spontanée. Dans les fermes isolées le développement de la fièvre aphteuse par contagion est généralement si incompréhensible qu'on a dû, pour l'expliquer, invoquer la conservation du virus d'une année sur l'autre, sa transmission par les insectes, etc.

En réalité, si la contamination des bovidés (et jadis de l'homme par la variole) est si fréquente, c'est en raison de l'ubiquité du virus, soit sous forme de culture bactérienne, soit sous forme du jus frais de pomme de terre souillant les mains de l'homme et les sabots des animaux. On peut affirmer que la culture bactérienne existe dans toutes les fermes et dans tous les fumiers; les occasions de contamination sont journalières et pendant tout le cours de l'année en raison de la manipulation continuelle de la pomme de terre, aliment le plus commun de l'homme et aliment journalier du porc.

La prophylaxie de la maladie doit donc consister d'abord, à supprimer le virus des fumiers et du sol en apportant le plus grand soin à la manipulation des tubercules : *en brûlant les épluchures, tubercules pourris et tous détritus* provenant de la pomme de terre au lieu de les jeter sur les fumiers; en évitant de jeter sur le sol et sur les fumiers les eaux de lavage des tubercules préparés pour l'alimentation.

Le lavage soigneux des mains après l'épluchage ou la manipulation des tubercules, surtout de ceux qui sont conservés en cave et sont recouverts des diverses formes gonidiennes de la pomme de terre, sont des précautions essentielles.

Il convient d'éviter d'utiliser les vaches pour la récolte des tubercules; il est nécessaire, d'autre part, de laver et brosser les sabots des chevaux employés à la récolte et les chaussures de l'homme avant toute pénétration dans les écuries.

Il paraît nécessaire d'isoler les écuries de porcs et d'éviter l'écoulement, au dehors, des liquides toujours souillés par des détritus de pomme de terre pourris.

Mais cet ensemble de précautions est bien compliqué et il est peu probable qu'elles soient prises convenablement dans les fermes. Il paraît certain que le moyen le plus efficace pour éviter la fièvre aphteuse est la vaccination préventive pratiquée chez les jeunes animaux.

MALADIES CAUSÉES PAR DES AGENTS PATHOGÈNES CONSIDÉRÉS COMME DES PROTOZOAIRES : SPIRILLES, HÉMATOZOAIRES, AMIBES, TRYPANOSOMES, LEISHMANIES, PYROPLASMES, ETC.

NATURE ET ORIGINE DE CES AGENTS PATHOGÈNES

Toute une catégorie d'agents pathogènes ont été classés dans la catégorie des parasites animaux : ce sont, pour les principaux :

1° Les spirochètes, spirilles ou *Treponema*, notamment ceux de la syphilis, de la spirochétose ictéro-hémorragique, de la fièvre récurrente, etc.

2° Les trypanosomes, notamment le *Trypanosoma gambiense.*

3° L'hématozoaire du paludisme.

4° Les *Pyroplasma*, parasites de la pyroplasmose.

5° Les *Leishmania*, parasites du kala-Azar.

6° L'amibe dysentérique.

Examinons successivement leur nature :

1° Les spirochètes et les spirilles ne sont pas des protozoaires ; ce sont des filaments spiralés ou ondulés développés sur les rameaux mycéllens des moisissures.

La démonstration faite plus loin de la nature du *Treponema pallidum*, rameau ou appendice spiralé du mycélium de la moisissure syphilitique, montre que les spirochètes ou spirilles ne sont pas des parasites animaux possédant une individualité.

L'isolement, exposé plus loin, de l'agent pathogène de la spirochétose ictéro-hémorragique, sous les formes *Aspergillus* et *Penicilium* d'une moisissure, complète cette démonstration. Le spirochète, considéré comme agent de cette maladie, est un filament spiralé détaché du mycélium de la moisissure pathogène qui est la forme *Aspergillus* de la moisissure organique du rat.

Ces filaments spiralés, que l'on a pris pour des parasites animaux individualisés, se développent aussi bien sur le mycélium des formes *Mucor*, *Aspergillus* et *Monostérigmate* des moisissures organiques des végétaux, que sur celles des animaux. Il a été démontré, en plusieurs places

de ce livre, que toutes les membranes des organismes animaux et végétaux sont constituées par une trame très serrée de ces filaments spiralés, développés latéralement et aux extrémités de rameaux mycéliens de la moisissure organique et étalés sur un seul plan. Partout, dans tous les points d'un organisme végétal ou d'un organisme animal, on retrouve ces formes spirillaires.

Il est donc fatal que, dans une ulcération de la bouche, par exemple, on trouve toujours, à côté du bacille fusiforme, une forme spirillaire; on la trouve aussi bien dans du tissu conjonctif sain sous-cutané.

Les spirilles ne sont donc pas des parasites animaux; ils sont des filaments mycéliens spiralés, détachés du mycélium d'une moisissure; peu importe que la moisissure appartienne à un animal ou à un végétal dont elle émane; sortie de l'organisme, elle devient moisissure banale ayant celles des propriétés végétatives semblables à de la moisissure organisée.

Ces faits expliquent pourquoi on n'a jamais pu obtenir de cultures des spirochètes, réalisation aussi impossible que celle de la reproduction d'un fruit sans la culture de l'arbre qui le porte.

Les spirochètes, notamment le *Treponema pallidum*, sont animés d'un double mouvement de rotation et de progression, souvent accompagné d'un mouvement de balancement. Ce mouvement est passif et non actif; il est déterminé par une ou plusieurs zymospores accolées au spirochète; celles-ci, animées du mouvement brownien et d'un vif mouvement de danse et de progression, entraînent l'élément avec elles et sont cause de ses mouvements de progression et de balancement; quant au mouvement de rotation, il résulte principalement de la forme spiralée de l'élément; étant entraîné en avant par la zymospore, la résistance du liquide lui imprime nécessairement un mouvement de rotation.

On sait que certains spirilles à ondulations longues ne présentent leur aspect ondulé que lorsqu'ils sont en mouvement et que cette ondulation disparaît dès que le mouvement cesse. Il s'agit ici de simples filaments mycéliens droits qui sont mis en mouvement, accompagnés d'ondulations, par des zymospores qui viennent s'y accoler et qui les entraînent en leur imprimant leurs mouvements d'oscillation; ces ondulations sont identiques à celles que provoque la main agitant dans l'eau l'extrémité d'une corde; ce sont des mouvements passifs communiqués par les mouvements des zymospores.

2° Les trypanosomes sont des éléments végétatifs des moisissures analogues aux cellules fixes du tissu conjonctif des animaux.

Il est établi plus loin, au cours de l'étude de l'agent pathogène de la maladie du sommeil, que les trypanosomes sont des dilatations mycéliennes des moisissures analogues aux cellules fixes du tissu conjonctif et non pas des parasites animaux individualisés; il est donné dans cet ouvrage des photographies de préparations microscopiques montrant, pris sur le fait même, le mode de formation du *Trypanosoma gambiense,* en liaison avec la masse germinative qui lui donne naissance; des éléments normaux de la forme des trypanosomes existent toujours en nombre considérable dans le foie, la rate, les centres nerveux, etc., de tous les animaux; on peut en donner comme exemple ceux qui sont figurés dans la planche 11 et qui sont des éléments constants de la rate de la souris.

Etant situées à l'extrémité d'un filament mycélien très fin et souple, ces formations paraissent être des organismes indépendants quand elles sont détachées et lancées dans la circulation comme chez le rat et la souris. Si une zymospore animée du mouvement brownien vient s'accoler au pédoncule souple et fin de la formation, et surtout à son extrémité, elle y détermine un mouvement ondulatoire et entraîne toute la formation avec elle; celle-ci paraît, en conséquence, animée d'un mouvement autonome actif qui, en réalité, n'est que passif, *toute l'activité étant localisée à la zymospore qui est étrangère à la formation et s'est fixée contre son pédoncule comme elle se fixe sur tous les autres éléments en suspension dans le milieu;* le mouvement imprimé a ici la même cause que les mouvements bacillaires dus uniquement à des mouvements passifs provoqués par les zymospores.

3° L'hématozoaire du paludisme n'a pas d'individualité et n'est pas un protozoaire ; c'est un élément de la moisissure pathogène agent du paludisme (spore, masse germinative en évolution ou fructification).

Il est démontré plus loin, à l'étude du paludisme, que l'hématozoaire de Laveran est, soit une spore d'origine intramycélienne, soit un stade de l'évolution de la masse germinative, soit encore une fructification de la moisissure pathogène.

Ces divers éléments se forment dans les cultures in vitro de la moisissure; le cycle compliqué de l'évolution de l'hématozoaire est imaginaire; ce cycle d'évolution est celui de toutes les moisissures se développant en milieux liquides; il n'existe ni cycle sexué ni cycle asexué, ni gamètes mâles ni gamètes femelles; l'évolution de l'agent pathogène n'a nullement besoin de se faire chez un hôte intermédiaire, le moustique, la maladie se transmettant, comme toute autre, par inoculation d'éléments bactériens quelconques, spores et zymospores par exemple; il est évident que la maladie peut être inoculée par un moustique qui pique successivement un malade et un homme sain. Mais l'identification de la moisissure pathogène du paludisme établit qu'il existe une contamination directe ou indirecte par la moisissure organique du riz, et qu'un individu peut contracter le paludisme dans un lieu où il n'existe pas d'individus contaminés, mais où existent des rizières. Si l'inoculation est indirecte, il est probable que le moustique piqueur s'infecte en se posant sur la vase des rizières ou sur la paille de riz en putréfaction.

4° Amibe dysentérique.

Je n'ai pas eu l'occasion d'étudier la dysenterie amibienne; mais, d'après les études faites et les figures connues de l'amibe dysentérique, on peut affirmer qu'elle est, non pas une amibe, mais une masse germinative d'une moisissure qu'il est facile d'isoler.

Elle est formée par une agglomération d'éléments bactériens, notamment de spores. Dans les figures qui en sont données on voit des masses germinatives à tous les états de développement, depuis la masse formée seulement par l'agglomération de trois ou quatre spores. Dans les figures représentant les kystes amibiens, on remarque, à côté de spores rondes, des formes bacillaires. Ce sont là des éléments qui, par leur agglomération, forment les masses germinatives dans toutes les cultures.

Le fait que, dans une épidémie localisée à une région bien circonscrite, une partie des malades est atteinte de dysenterie amibienne, une autre de dysenterie bacillaire *(Shiga* et *Flexner)* et que, chez un certain nombre d'autres, on rencontre à la fois l'amibe et le bacille dysentérique, donne à penser que l'amibe est très probablement la masse germinative de la culture bactérienne des espèces *Shiga* et *Flexner*, c'est-à-dire des espèces du genre *Brassica*, qui se développe dans l'intestin de l'homme.

5° Piroplasma.

Les parasites des piroplasmoses et ceux de la Leishmaniose sont également des éléments de moisissure à divers états de leur développement; ce sont, soit des masses germinatives, soit des formations mycéliennes terminales, comme les trypanosomes; les figures connues des piroplasmes et des parasites du Kala-Azar ne laissent aucun doute sur leur nature; ces parasites n'ont pas d'individualité et sont les éléments d'une moisissure pathogène.

***

En résumé, les agents pathogènes considérés actuellement comme des protozoaires sont d'une nature bien différente; ce ne sont pas des parasites animaux, mais des éléments d'une moisissure pathogène dont la source originelle est un organisme végétal ou un organisme animal. Leur développement ne comporte pas le cycle compliqué décrit pour l'hématozoaire du paludisme et l'amibe dysentérique. Ce développement s'opère suivant le cycle indiqué pour les cultures bactériennes et les moisissures à l'état mycélien avec les quatre phases d'agglomération, fusion en masses germinatives, émission de filaments mycéliens, segmentation du mycélium en éléments bactériens et émission de fructifications (spores et zymospores). *Ce développement s'opère toujours en totalité dans les organismes infectés;* il ne nécessite pas un hôte intermédiaire, tel qu'un insecte. Quand la transmission d'une maladie s'opère par un insecte piqueur, celui-ci ne sert que d'agent de transport du virus.

Les insectes piqueurs ne se nourrissent pas seulement du sang qu'ils prennent aux animaux piqués; les moustiques, par exemple, sucent le suc des végétaux vivants et s'en nourrissent. Il est facile de s'en convaincre au bord d'une rivière très peuplée de moustiques; on les voit se poser sur les feuilles et appliquer leur appareil de perforation sur leur surface pour les piquer et en pomper le suc; un moustique étant approché avec précaution et examiné avec une loupe dans cette position, il ne reste aucun doute sur l'opération qu'il pratique.

Les insectes piqueurs se posent également sur les matières en décomposition dans lesquelles ils engagent leur appareil perforateur; ils en emportent les cultures bactériennes qu'elles contiennent; une culture bac-

térienne assure aussi bien l'alimentation d'un moustique que le sang d'un animal.

Un insecte piqueur inocule donc directement à l'homme les éléments reproducteurs (spores, zymospores et autres) de la moisissure organique des animaux ou végétaux dont ils ont pompé auparavant le sang ou le suc, ou des cultures bactériennes qu'ils ingèrent en se posant sur les matières végétales ou animales en décomposition.

SYPHILIS

L'agent pathogène de la syphilis est une moisissure qui végète dans le chancre initial sous la forme gonidienne *Monostérigmate*, et qui donne naissance à une multitude de petits rameaux très fins enroulés en spirale qui, détachés, constituent le spirille de Schaudinn (*Spirochæta pallida* ou *Treponema pallidum*) ; la source originelle est la moisissure organique des singes.

Formes gonidiennes de la moisissure syphilitique.

Forme Monostérigmate.

J'ai isolé la moisissure syphilitique, pour la première fois, de la façon suivante :

La croûte d'un chancre étant arrachée, et la surface découverte épongée avec du coton stérile jusqu'à ce qu'il ne s'écoule plus de sang, on prélève avec une pipette la sérosité qui apparaît sur le chancre; ce liquide est ensemencé en bouillon de veau peptoné glycosé (bouillon ordinaire) *maintenu à la température du laboratoire* (18-24°). Dès la première culture que je fis ainsi, il apparut, au bout de huit jours, flottant dans le bouillon, une petite colonie mycélienne de la grosseur d'un grain de millet qui, se développant, devint grosse comme un pois; la colonie ayant été fragmentée pour en reporter une partie sur gélose et pour en faire des préparations, il s'en développa un grand nombre de nouvelles dans le bouillon trois ou quatre jours après; la fragmentation de la première avait mis en liberté les éléments qui formèrent les suivantes.

Cette moisissure, étalée sur lame et colorée au dahlia, révéla d'emblée qu'elle était bien l'agent pathogène de la syphilis car ses rameaux mycéliens donnaient naissance à une multitude de fins filaments enroulés en spirale qui, évidemment, étaient le *Treponema pallidum* (Fig. 4 et 6, pl. 283).

Reportée sur gélose, la moisissure se développe en prenant une teinte gris souris, et en formant une grosse éminence très proéminente, irrégulière, mamelonnée. Elle forme souvent, à la surface du milieu, une culture bactérienne qui se développe et s'écoule vers la partie inférieure sous forme d'une substance épaisse comme de la crème et de couleur

rouge minium. Examinée au microscope, la moisissure présente un aspect caractéristique qui la rend facilement reconnaissable (Fig. 1, 2, 3, 5, pl. 283 et fig. 1, pl. 284); elle affecte la forme gonidienne *Monostérigmate*.

Comme la moisissure immergée, la moisissure aérienne grise porte sur ses rameaux une multitude de fins filaments enroulés en spirale (Fig. 2, pl. 284).

Reportée sur carotte, la moisissure s'étale en surface en développant une culture bactérienne par segmentation de ses rameaux; les éléments de cette culture sont de deux formes, une forme bacillaire droite et une autre forme, très caractéristique de la syphilis, constituée par un élément ovalaire, rarement sphérique, non colorable par le dahlia, portant à l'une ou à ses deux extrémités un corps bacillaire cylindrique droit, de longueur variable, fortement colorable en bleu par le dahlia (Fig. 6, pl. 283. Coin supérieur droit). Quelques rares éléments ovales ne portent pas de corps bacillaire; on y remarque alors un point coloré en bleu à chaque extrémité. Il est facile de constater, en examinant des filaments mycéliens non segmentés, que cette forme bacillaire caractéristique résulte de la forme même des filaments mycéliens et de la situation des points de segmentation.

La croûte du même chancre, dont la sérosité donna naissance à cette culture, fut fragmentée et ses morceaux appliqués sur la surface d'une carotte, la face extérieure ou épidermique contre celle-ci. Il se développa à la surface de l'une des croûtes, une moisissure de la forme *Mucor corymbifer*. Malheureusement, cette moisissure se liquéfia avant d'avoir été reportée sur d'autres milieux et fut ainsi perdue pour l'étude à ce moment. Ultérieurement, elle fut à nouveau obtenue par transformation indirecte de la forme précédente *Monostérigmate* (inoculation au cobaye et culture des organes).

La forme *Monostérigmate* de la moisissure syphilitique se présente sous un deuxième type dont la culture, de couleur blanc de lait, a la forme de mammelons irréguliers fortement proéminents à chaque point d'ensemencement. Cette forme a été obtenue en reportant en bouillon la forme grise précédente pour la transformer en colonies immergées; celles-ci formèrent un voile blanc qui émit des fructifications aériennes; reportée sur gélose, la moisissure prend une couleur blanc de lait. Elle affecte toujours la forme *Monostérigmate*, mais ses fructifications diffèrent notablement de celles du type précédent. Les gonidiophores ou stérigmates ne présentent plus le renflement caractéristique de l'autre type; les

spores sont plus petites, sphériques ou ovales, irrégulières, et possèdent une membrane externe épaisse non basophile (Fig. 3 à 7, pl. 284).

Forme Penicilium.

La forme *Penicilium* de la moisissure syphilitique a été obtenue *directement* de la transformation de la forme gonidienne *Monostérigmate*. Une culture monostérigmate grise a évolué spontanément, au bout de trois à quatre mois, à la forme *Penicilium* (Fig. 1 à 8, pl. 285).

Je l'ai obtenue également par la voie indirecte, en inoculant les spores de la forme *Monostérigmate* au cobaye et cultivant la pulpe de ses organes (Fig. 4, 5, 6, 8, 9, 10, pl. 286 et fig. 2, pl. 287). Il a donc été obtenu de la sérosité du même chancre, directement, trois moisissures des formes gonidiennes *Monostérigmate*, *Mucor corymbifer* et *Penicilium*.

La recherche de la forme *Penicilium* de la moisissure syphilitique doit être accompagnée d'un contrôle soigneux vis-à-vis de la moisissure organique du cobaye, car certains types de celle-ci, celui de la figure 1, planche 287, par exemple, peuvent être confondus avec elle.

Les autres formes gonidiennes de la moisissure syphilitique qui suivent ont toutes été obtenues par voie indirecte.

Forme Mucor corymbifer.

Il vient d'être dit qu'elle avait été obtenue directement par culture de croûtes de chancre. Elle a été obtenue également par culture sur gélose de la pulpe des organes d'un cobaye inoculé avec les spores de la forme *Monostérigmate grise* (Fig. 1, 2, 3, pl. 286).

La culture des organes de cet animal a également permis d'obtenir la forme *Penicilium* (Fig. 4, 5, 6, 8, 9, 10, pl. 286) et la forme *Aspergillus minimus* (Fig. 7, pl. 286).

Forme Sterigmatocystis (Fig. 3, pl. 287).
Forme Aspergillus (Fig. 8, pl. 287).
Forme Aspergillus minimus (Fig. 5, 6, 7, pl. 287).

Ces trois dernières formes et, en plus, les formes *Penicilium* (Fig. 2, pl. 287) et *Monostérigmate grise* (Fig. 4, pl. 287) se sont développées dans les cultures de la pulpe des organes d'un cobaye inoculé avec les spores de la forme *Monostérigmate grise*.

La forme *Aspergillus minimus* est une forme *Stérigmatocystis* ou *Pe-*

nicilium incomplètement développée; son aspect divariqué est caractéristique.

En résumé, il a été obtenu, d'un seul chancre syphilitique, les formes gonidiennes suivantes :

1° *Monostérigmate*, sous deux types différents, gris et blanc.
2° *Mucor corymbifer*.
3° *Sterigmatocystis*.
4° *Aspergillus*.
5° *Aspergillus minimus*.
6° *Penicilium*.

Identification de la moisissure syphilitique.

Les formes gonidiennes 1, 2, 5, 6 ont un aspect caractéristique qui permettra une identification sûre.

De l'examen de ces formes gonidiennes de la moisissure syphilitique il résulte, en premier lieu, qu'elles n'ont aucun lien commun avec la moisissure organique humaine; l'agent pathogène de la syphilis est donc hétérogène.

Je n'ai trouvé aucun rapport entre les formes gonidiennes de la moisissure syphilitique et celles de la moisissure organique des végétaux ou animaux les plus communs qui servent d'aliments aux Européens ou qui sont en contact fréquent avec eux. Mais, par contre, j'ai constaté l'identité des formes gonidiennes *Mucor corymbifer*, *Penicilium* et *Monostérigmate* avec celles de la moisissure organique du singe macaque (Pl. 288, 289 et 289 *bis*).

La moisissure organique de cet animal possède, comme la moisissure syphilitique, une forme *Mucor corymbifer*, fait exceptionnel, car c'est le seul animal chez lequel je l'ai rencontrée.

Si cette identification était exacte, il devait être possible de retrouver, par transformation des formes gonidiennes de la moisissure organique du macaque, la forme *Monostérigmate* caractéristique de la syphilis avec le type de sa culture grise ou celui de sa culture blanche. En vue de l'obtenir, la forme *Mucor corymbifer* de la moisissure organique du singe fut inoculée au cobaye; la culture des organes de l'animal donna naissance à la fois à la forme *Penicilium* et à la forme *Monostérigmate blanche* caractéristique de la syphilis; l'obtention de cette dernière forme constitue, à elle seule, une confirmation de l'origine de la moisissure syphilitique : elle est bien la moisissure organique du macaque.

A la suite de cette constatation, l'existence des spirochètes fut recherchée dans les cultures de la pulpe des organes des cobayes inoculés avec le *Mucor corymbifer* du macaque. Dans ces cultures se développa, en dessous de la zone ensemencée, une matière de consistance crémeuse blanchâtre, constituée par une culture d'éléments bactériens divers; les éléments bacillaires qu'elle contient sont identiques à ceux qu'on observe dans les cultures du même genre développés sur la pulpe des organes de cobayes inoculés avec la moisissure syphilitique qui se développent sur eux, et les préparations contiennent une grande quantité de ces éléments. Ils n'ont plus la même forme que ceux qui sont représentés dans la figure 6, planche 283. Ce sont des bacilles droits, totalement basophiles, de longueur variable suivant leur degré de segmentation.

Cette matière crémeuse étant ensemencée en bouillon conservé à 18° s'y comporta exactement comme la sérosité du chancre syphilitique humain. Au bout de quatre jours il s'y développa de petites colonies mycéliennes flottantes, sphériques, dont les filaments étaient couverts d'une multitude de spirochètes. Ces colonies évoluèrent directement à la forme *Penicilium* au lieu de donner la forme *Monostérigmate.*

Cette étude, qui se continue, fera vraisemblablement constater à bref délai l'identité de toutes les formes gonidiennes de la moisissure organique du singe avec celles de la syphilis, puisque la vérification a déjà été faite pour trois des plus caractéristiques.

La moisissure organique du macaque possède une deuxième forme gonidienne *Mucor* très caractéristique (Fig. 4, 5, pl. 288). Il est vraisemblable qu'on pourra l'obtenir de la moisissure syphilitique dans les cultures des organes des animaux inoculés.

On pense actuellement que les animaux ne contractent pas la syphilis parce que le virus inoculé par piqûre ou scarification intradermique ne provoque pas le développement du chancre. C'est une erreur. Le cobaye, par exemple, contracte la syphilis par inoculation sous-cutanée et il en meurt, bien qu'il ne se forme par d'ulcération chancreuse au point d'inoculation : huit à dix jours environ après l'inoculation, le sang de l'animal contient une multitude de spirilles. *La moisissure syphilitique a végété dans tous les points de l'organisme, car ses formes gonidiennes se développent sur la pulpe de tous les organes* : *poumon, foie, rate,* etc. Tous les animaux auxquels on inocule la syphilis la contractent.

La recherche d'identification faite plus haut a conduit à conclure que la source originelle de la syphilis est la moisissure organique spécifique

de diverses espèces de singes et notamment celle du singe macaque. Ainsi s'explique que cet animal ne puisse pas contracter cette maladie, la moisissure pathogène de celle-ci étant celle qui constitue son organisme. *Il paraît évident, à priori, que les moisissures organiques des autres espèces de singes, et même celles des singes supérieurs, doivent constituer des espèces de syphilis voisines de la précédente.*

J'ai eu à ma disposition deux cercopithèques et un chimpanzé et ai pu isoler les principales formes gonidiennes *Penicilium*, *Sterigmatocystis*, *Aspergillus*, *Mucor*, *Monostérigmate*, etc., de la moisissure organique de ces deux espèces de singes.

Du cercopithèque j'ai isolé la forme *Monostérigmate blanche*, parfaitement identique à celle de la *Syphilis*, et formant une quantité innombrable de spirilles comme celles-ci. *Il existe donc une forme de syphilis du cercopithèque.*

Du chimpanzé, j'ai isolé une forme *Monostérigmate grise*. L'aspect macroscopique de la culture se rapproche de celui de la forme *Monostérigmate grise* de la syphilis; la moisissure a un poil plus long, est d'un gris plus foncé et forme une éminence un peu moins saillante que la culture de la forme *Monostérigmate* de la syphilis commune. Mais, à l'examen microscopique, on constate que les gonidiophores ont une forme semblable à ceux de la forme *Monostérigmate* de la syphilis (Fig. 1, pl. 283). *Il existe donc probablement une forme de syphilis du chimpanzé.*

Les formes gonidiennes de la moisissure organique du cercopithèque et du chimpanzé sont photographiées; ne pouvant pas les produire dans cet ouvrage, elles seront insérées dans une autre publication.

Actuellement, trois formes de moisissures syphilitiques sont donc isolées; je dis trois formes, puisque les singes qui sont la source originelle de ces maladies sont spécifiquement différents. Il est probable que la forme de syphilis la plus commune est celle du macaque. Mais il est certain que les indigènes des régions où existent des cercopithèques et des chimpanzés sont contaminés par ces animaux avec lesquels ils vivent souvent en promiscuité; il n'est pas rare que les voyageurs des régions tropicales rapportent des photographies nous démontrant cette promiscuité [1]. Il est donc bien probable que cette syphilis a dû se répandre chez les Européens.

1. Neveu Lemaire, *Deux voyages en Afrique occidentale*, Pl. 6; femme portant un chimpanzé; Société de Géographie, 1920.

Je n'ai pas encore recherché si le sérum des animaux inoculés avec les syphilis du cercopithèque et du chimpanzé donnent une réaction de Wassermann positive. C'est là une question de la plus haute importance pour le traitement de la syphilis et qui sera prochainement élucidée.

J'ai étudié l'action du salvarsan sur la moisissure syphilitique. Cette étude est exposée plus loin à propos de la sporothricose, forme de la syphilis.

Connaissant la source originelle de la syphilis, nous arrivons à la connaissance de l'origine de cette maladie pour les habitants des régions tempérées.

Il paraît évident, à priori, que la syphilis a d'abord été transmise, à l'origine et de tous temps, aux habitants des contrées où vivent les singes; cette transmission peut avoir lieu par les insectes piqueurs, mouches, moustiques, puces, poux, etc., ou par l'ingestion de viande de singe, ou par contact direct, la cohabitation de l'homme et du singe étant fréquente dans les régions tropicales. Il est connu que la syphilis est extrêmement fréquente chez les indigènes dans certaines contrées.

C'est donc par les indigènes des contrées qui sont l'habitat naturel des singes que la syphilis s'est transmise et propagée aux habitants des régions privées de ces animaux.

Jusqu'ici, beaucoup ont considéré les singes comme des étapes inférieures de l'évolution de l'organisme humain. Par application de cette hypothèse, on a utilisé les singes comme sujets d'expérience susceptibles de remplacer l'homme, en croyant que leurs réactions organiques devaient être aussi près que possible des siennes; on a cru, par exemple, qu'ils constitueraient un animal de choix pour l'étude de la syphilis; c'est là une erreur expliquée par la connaissance de la source originelle de cette maladie; la source originelle de la moisissure syphilitique étant la moisissure organique du macaque ou d'autres singes, on comprend que l'inoculation à celui-ci de sa propre moisissure organique ne lui communique pas une syphilis typique.

SPOROTHRICOSE

La sporothricose a été longtemps confondue avec la syphilis, ce qui signifie qu'elle en présente cliniquement les caractères. Je l'ai rapprochée ici de la syphilis parce que l'étude de transformation que j'ai faite sur les *Sporothricum Beurmani et Gougeroti* a démontré que ces deux moisissures sont identiques et sont une forme gonidienne de la moisissure syphilitique.

J'ai réalisé cette étude à l'aide de cultures de *Sporothricum Beurmani*, *Sporothricum Gougeroti* et *Sporothricum Schenki*, que le Docteur Gougerot a bien voulu mettre à ma disposition.

De ces cultures, j'ai obtenu la forme gonidienne *Penicilium :*

1° Par transformation spontanée; je ne l'ai obtenue que pour les *Sporothricum Beurmani* et *Sporothricum Schenki.*

Ayant repiqué les cultures de *Sporothricum Beurmani* sur carotte, j'ai observé qu'elles parvenaient à former des filaments aériens dressés, de préférence dans les régions les plus sèches du milieu de culture (en haut de la carotte). Repiquant ces filaments aériens plusieurs fois sur des carottes peu humides, anciennement préparées, j'ai obtenu une moisissure totalement aérienne, de couleur gris souris, à poils hauts de 3 à 4 millimètres. L'un des repiquages de celle-ci se transforma spontanément, à la périphérie d'une colonie, en une moisissure verte de la forme *Penicilium* représentée dans les figures 5, 7, 8, planche 290.

J'ai obtenu la forme *Penicilium* du *Sporothricum Schenki* par le même procédé; la première culture à filaments aériens étant repiquée sur gélose donna une moisissure de couleur crème jaunâtre de la forme représentée dans la figure 1, planche 291. C'est un premier stade de l'évolution du *Sporothricum* vers la forme *Penicilium.* L'un des repiquages sur gélose de cette moisissure se transforma spontanément en une culture de *Penicilium verte* (Fig. 2, pl. 291).

2° Par transformation indirecte; les cultures *originales* de *Sporothricum Beurmani* et *Sporothricum Gougeroti* furent inoculées à des cobayes. Après la mort, la pulpe du poumon, du foie et de la rate des animaux cultivée sur gélose donna naissance à de nombreuses colonies de *Penicilium.*

Celles qui se développèrent sur les cultures des organes de l'animal inoculé avec le *Sporothricum Beurmani* (Fig. 4 et 6, pl. 290) furent

reconnues identiques à celle qui avait été obtenue par transformation directe de la moisissure originale.

D'autre part, les trois cultures de *Penicilium* issues des *Sporothricum, Schenki, Beurmani* et *Gougeroti* (Fig. 3, 4, 5, 6, pl. 291) furent reconnues identiques; ces trois *Sporothricum* ne représentent donc pas des espèces, mais seulement des variétés ou aspects divers d'une seule espèce de *Sporothricum.*

Les figures qui sont données ici des trois *Penicilium* obtenus sont peu nombreuses, parce qu'au moment où elles ont été faites et photographiées, j'avais de la difficulté à obtenir des cultures bien développées et des préparations convenables. Ce n'est que plus tard que, comparant ces formes de cultures plus parfaites de ces *Penicilium* à celle de la moisissure syphilitique, j'en constatai l'identité; celle-ci ne peut faire le moindre doute, et il est possible de la contrôler même à l'aide des seules figures que contiennent les planches.

D'autre part, il existe une identité frappante entre certains types de la forme *Penicilium* des trois variétés de *Sporothricum* et ceux de la forme *Penicilium* de la moisissure organique du singe macaque.

De cette identité, il résulte que la *Sporothricose* est bien une manifestation de la syphilis, mais qu'elle affecte un aspect particulier parce que la moisissure pathogène végète, non pas sous son type gonidien monostérigmate habituel, mais sous le type *Sporothricum.*

Actuellement, une nouvelle recherche a pour but d'obtenir la transformation du *Sporothricum* en l'une des formes gonidiennes caractéristiques de l'agent de la syphilis, la forme *Monostérigmate* ou la forme *Mucor corymbifer*, par exemple, afin de déterminer de quelle espèce de singe provient la sporothricose.

***

Des faits qui précèdent, il est utile de dégager une observation de grande importance :

Si le sérum des syphilitiques atteints par la forme gonidienne *Sporothricum* ne donne pas la réaction de Wassermann (quelle qu'en soit la nature) que donne le sérum des malades syphilitiques atteints par la forme gonidienne *Monostérigmate*, ce fait signifie :

Qu'il est impossible de diagnostiquer sûrement, par une réaction unique de fixation du complément, une maladie qui peut être causée par plusieurs

formes gonidiennes différentes d'une moisissure pathogène et même par des moisissures spécifiquement différentes ; le sérum correspondant à chaque maladie, ne réagissant qu'avec la forme gonidienne ou avec l'espèce de moisissure qui la détermine, ne donnera pas la réaction de fixation positive si on utilise comme antigène un produit issu d'une autre forme gonidienne de la même espèce et, à plus forte raison, d'une autre espèce.

S'il existe des formes différentes de syphilis causées par les formes *Mucor, Monostérigmate, Aspergillus, Sterigmatocystis, Sporothricum*, etc., et qu'on emploie uniquement comme antigène la forme *Monostérigmate* la plus commune ou un produit qui en contienne les éléments, on obtiendra donc une réaction de Wassermann négative avec le sérum de malades atteints par les formes gonidiennes *Sporothricum, Sterigmatocystis, Mucor*, etc.

La difficulté est compliquée par l'existence de moisissures syphilitiques ayant une origine différente et provenant des diverses espèces de singes. La possibilité de réaliser une réaction de fixation convenable ou exacte pour chaque maladie étant liée à la connaissance et, par conséquent, à l'isolement de la forme gonidienne qui détermine celle-ci et à la connaissance de la source originelle de la moisissure pathogène à laquelle cette forme gonidienne appartient, *il en résulte que le diagnostic sera plus sûr s'il est réalisé par l'identification de la moisissure isolée.*

La détermination spécifique de la moisissure pathogène et de sa source originelle est relativement facile ; on l'isole sans difficulté par inoculation au cobaye d'une portion de tissu ou de liquide qui en contient les éléments et on cultive sur gélose la pulpe des organes de l'animal.

Mais, par contre, la détermination de la forme gonidienne en végétation est difficile. Elle ne peut être opérée avec sûreté que par l'examen direct d'une portion de tissu dans lequel la moisissure pathogène végète.

L'examen microscopique direct des tissus atteints par la lésion syphilitique permet de reconnaître le mycélium de la moisissure, ses fructifications, ou certaines parties caractéristiques, telles que les filaments spirillaires formés sur le mycélium et qui constituent le *Treponema pallidum.*

Les conclusions suivantes peuvent être tirées des faits établis :

1° La présence constatée du *Treponema* prouve la présence de la forme *Monostérigmate* de la moisissure syphilitique.

2° L'absence de *Treponema* et l'absence de réaction de Wassermann positive ne prouvent pas l'absence de syphilis. La syphilis existe sous

d'autres formes gonidiennes que celle qui donne naissance au *Treponema* et qui détermine une réaction de Wassermann positive; il existe diverses espèces de moisissures syphilitiques ayant des sources originelles différentes.

3° Le diagnostic de la syphilis doit comporter l'isolement et l'identification de la moisissure pathogène. Il doit également comporter la recherche par l'examen microscopique de la forme gonidienne de la moisissure pathogène qui végète dans les lésions.

4° La disparition des spirilles d'une lésion ne signifie pas la mort de la moisissure syphilitique; la disparition du *Treponema* peut reconnaître pour cause un changement de forme gonidienne.

***

Dans le traitement de la syphilis, la disparition du *Treponema* ne signifie donc pas la guérison. Celle-ci ne peut être prouvée que par l'impossibilité d'obtenir l'une des formes gonidiennes de la syphilis par culture du sang ou d'autres éléments de l'organisme contaminé.

J'ai étudié l'action du médicament réputé actuellement comme le plus actif contre la syphilis, le salvarsan (néo-salvarsan). La moisissure du type monostérigmate se développe à la surface de bouillon ou de gélose contenant une proportion de salvarsan deux à trois fois supérieure à celle que le sang contient après injection intraveineuse de 0 gr. 50 de ce corps. Au delà de cette dose, le développement de la moisissure se ralentit, puis cesse totalement avec une dose quatre à cinq fois plus forte que la concentration du médicament dans le sang.

De cette expérience je ne déduis pas que l'action du médicament dans l'organisme est la même que dans la culture in vitro; en effet, l'activité végétative de la moisissure peut être plus faible dans l'organisme humain que dans la culture in vitro; dans ce cas le médicament exercerait son action dans l'organisme à une dose plus faible que dans la culture in vitro. Mais c'est là une hypothèse qui n'est appuyée d'aucun fait connu, et c'est peut-être le contraire qui existe.

Je note ici que l'étude de l'action du médicament, par l'observation des mouvements des spirilles, ne peut fournir aucun renseignement sérieux dans une telle étude; les mouvements des spirilles sont passifs et provoqués par les zymospores qui se fixent à eux; les mouvements des

zymospores ne sont pas atteints par l'action de médicaments employés à dose énorme; on peut observer les mouvements de zymospores dans l'eau de Javelle presque pure; ce phénomène tient à ce que les mouvements browniens n'ont pas de rapport avec la vitalité de l'élément et n'en ont qu'avec ses dimensions; les granulations minérales et inertes possèdent le mouvement brownien.

SPIROCHÉTOSE ICTÉRO-HÉMORRAGIQUE

Il est admis que l'agent pathogène de cette maladie est un spirochète que l'on observe dans le sang des malades. Comme dans le cas de la syphilis, ce spirochète n'est ni un protozoaire ni l'agent pathogène même de la maladie. Celui-ci est une moisissure végétant dans le sang des malades sous la forme *Aspergillus* et dont le mycélium donne naissance à une multitude de filaments spiralés qui, détachés, constituent les éléments (spirochètes) qu'on a considérés comme des éléments pathogènes individualisés.

J'ai pu étudier cette maladie grâce à l'amabilité du Professeur Auguste Pettit, de l'Institut Pasteur, qui a bien voulu mettre à ma disposition des cobayes inoculés.

On obtient la moisissure pathogène en cultivant sur gélose la pulpe du poumon, du foie et de la rate d'animaux morts naturellement ou tués cinq à six jours après l'inoculation; les cultures sont couvertes au bout de trois ou quatre jours de colonies de couleur bleu vert, quelquefois vertes, d'une forme *Aspergillus* et de colonies de couleur vert olive d'une forme *Penicilium;* au début on obtient des colonies pures de l'*Aspergillus* (Fig. 1, 2, 3, pl. 292), mais celles-ci, repiquées, donnent presque toujours naissance, par transformation, à la forme *Penicilium* qu'on y trouve ainsi mélangée. Par contre, la forme *Penicilium*, une fois isolée, reste pure (Fig. 4 à 9, pl. 292).

Cette forme *Penicilium* est, sans aucun doute, celle de la moisissure organique du rat.

Ainsi se trouve expliqué le fait que le rat, qui est, on le sait, porteur et source du virus, n'en souffre nullement; le virus est sa moisissure organique.

Les préparations de la forme *Aspergillus* destinées à l'examen microscopique sont couvertes d'une quantité innombrable de très fins spirilles ou de leurs fragments (spirochètes). Ces spirilles sont fragiles et se fragmentent dans les manipulations; ils sont à peine colorés par le dahlia, car on les distingue assez difficilement avec cette coloration; il est donc nécessaire, pour les voir nettement, d'employer un autre procédé de coloration. Mais, même dans les préparations colorées fortement par le dahlia, on peut distinguer nettement des spirilles émanant directement du mycelium.

Outre les formes *Aspergillus* et *Penicilium*, j'ai isolé la forme *Mucor* de la moisissure pathogène; elle est identique à la forme *Mucor* de la moisissure organique du rat, fait qui complète l'identification établie plus haut.

La forme *Aspergillus* de la moisissure pathogène, inoculée au cobaye, détermine la mort en dix ou quinze jours avec les lésions caractéristiques de la spirochétose ictéro-hémorragique.

Les cobayes inoculés que M. Pettit a mis à ma disposition présentaient, outre les lésions du foie, une rate volumineuse qui a fourni, en culture, des colonies abondantes d'*Aspergillus;* chez les cobayes inoculés avec les spores de celui-ci, il existait également, en général, une hypertrophie de la rate si considérable que, dans un cas, elle présentait deux larges brèches par éclatement, son volume ayant atteint celui d'une grosse noix. Le foie et la rate sont souvent bourrés de tubercules.

La forme *Penicilium* de la moisissure est aussi virulente que la précédente et tue le cobaye en dix jours environ; mais elle ne détermine pas les mêmes lésions que la forme *Aspergillus;* le foie est gros, cirrhotique, piqueté de jaune; il existe un peu d'ictère et des lésions congestives internes du poumon.

Ces notions qui paraissent simples au premier abord, le sont moins quand on procède à un contrôle.

En effet, la moisissure organique du rat, qui vient d'être indiquée comme étant la source du virus de la spirochétose ictéro-hémorragique, paraît être également, d'après l'étude faite antérieurement, la source du virus pesteux. Comment expliquer que la moisissure organique du rat puisse être à la fois la source des virus de ces deux maladies ?

Il a déjà été exposé à l'étude de la peste que les cultures bactériennes de la moisissure organique du rat (cultures du foie et du cerveau) tuent le cobaye en trois ou quatre semaines sans déterminer de lésions bien caractéristiques. Ces cultures n'ont pas la même virulence et ne déterminent pas les mêmes lésions que les cultures de peste ou que le sang des animaux atteints de spirochétose.

Il faut donc conclure, ici, que le caractère de la maladie dépend de la forme gonidienne de la moisissure contaminante et que plusieurs formes gonidiennes d'une même moisissure, c'est-à-dire ayant une source originelle commune, déterminent plusieurs maladies différentes.

PALUDISME

L'agent pathogène du paludisme, découvert par Laveran, serait un petit corps sphérique ou ovale de 1 à 2 μ de diamètre prenant, en grossissant, l'apparence d'un anneau; il atteindrait, à son complet développement, une grosseur de 10 à 15 μ (ou plus pour certaines formes semblables à des amibes). On le considère comme un protozoaire *(Laverania malariae, Plasmodium malariae, Hemamoeba malariae)*.

L'agent pathogène du paludisme n'est pas un hématozoaire; c'est une moisissure facilement isolable du sang; les différentes formes de l'hématozoaire de Laveran sont des spores ou des masses germinatives de cette moisissure en évolution; ces éléments ne sont pas les plus caractéristiques de la moisissure pathogène et les seuls que l'on rencontre dans le sang des paludiques; il en existe un autre qui y est abondant et est le plus caractéristique de la moisissure : c'est la gonidie. Cette conclusion est rigoureusement établie par les faits qui suivent et ne peuvent laisser aucune incertitude.

J'ai étudié l'agent pathogène sur divers cas de paludisme; c'est pendant une crise fébrile qu'il faut rechercher la moisissure pathogène dans le sang. Je dois à l'obligeance du Docteur Valleteau de Mouillac, de Cherbourg, d'avoir pu faire une étude complète dans des conditions excellentes. Donnant ses soins à un paludique (contaminé en Macédoine), atteint de crises violentes, il fit un prélèvement de sang veineux au point culminant de l'une d'elles (température montée rapidement vers 41°) et me l'adressa. Voici les faits que j'ai pu observer dans l'étude du sang :

Examen du sang d'un paludique pendant un accès.

C'est le sang veineux, pris dans une veine du bras, au moment le plus aigu de la crise, qui a fait l'objet des observations qui suivent : pour l'examen, il est préférable que le sang soit citraté; s'il ne l'est pas on examine, d'une part, des préparations du sérum naturel et le culot obtenu par centrifugation et, d'autre part, le caillot broyé avec un peu d'eau salée. Le liquide est étalé sur une lame, séché et fixé rapidement par la chaleur, puis la préparation est colorée par le dahlia et lavée à l'eau chaude pour enlever l'excès de colorant.

Les figures 1 à 5 de la planche 293 sont des photographies de préparations faites dans ces conditions. Le sang contient tous les éléments de la moisissure paludique; ces éléments sont :

1° *Le mycélium de la moisissure.*

On l'observe, soit sous forme de filaments isolés dans lesquels la segmentation mycélienne est nettement apparente (Fig. 4, pl. 293), soit sous forme de groupes de filaments (Fig. 3), soit sous forme de troncs mycéliens gros et longs émettant des ramifications (Fig. 1), ou encore sous forme de fragments plus courts (Fig. 2). Ces filaments mycéliens portent les stérigmates qui donnent naissance aux gonidies. Ces stérigmates existent dans les figures 1, 2, 3, 5. Ils ont souvent la forme caractéristique qu'ils présentent dans les cultures in vitro de la moisissure paludique obtenue sous la forme gonidienne même qui végète dans le sang.

2° *Les gonidies.*

Ce sont les éléments qui caractérisent le mieux la moisissure paludique dans le sang; elles sont identiques aux gonidies de la moisissure cultivée in vitro; les plus grosses gonidies mûres ont de 4 à 6 μ de large sur 5 à 8 μ de long en moyenne; il en existe de plus petites de toutes dimensions, en voie de développement; elles ont une forme ovalaire, légèrement pointue au pôle libre (Fig. 2, pl. 293); l'autre pôle porte quelquefois une partie de son pédicule qui y est restée adhérente ou la trace de son insertion sur le mycélium si elle était sessile (pôle tronqué).

Les gonidies naissent, soit à l'extrémité d'un filament mycélien (Fig. 2 et 3), soit à l'extrémité de stérigmates formés sur les rameaux mycéliens (Fig. 1, 3, 5), soit sur ceux-ci directement, sur lesquels elles sont alors sessiles. On voit dans les figures 2 et 5 un rameau mycélien portant des gonidies sessiles.

3° *Spores réfringentes non basophiles de* 1 *à* 2 μ.

Dans les gonidies mûres se forment des spores réfringentes rondes d'un diamètre d'un μ et demi environ; on les aperçoit dans la gonidie, munie encore d'un vestige de son pédicule, qui est située en haut de la figure 2. Ces spores, une fois libérées, constituent les éléments considérés jusqu'ici comme le premier degré du développement de l'hématozoaire. Cette origine des spores réfringentes rondes n'est pas la seule : il s'en

forme également à l'extrémité de fins rameaux mycéliens et dans l'intérieur des rameaux d'une certaine taille (spores intramycéliennes). On observe ces spores réfringentes libérées dans le sang, dans les figures 1, 2, 3 et surtout dans la figure 4 (moitié inférieure) où elles sont nettement isolées. Ces spores sont presque totalement dépourvues de protoplasme basophile et très peu colorables par le dahlia.

Ultérieurement, des zymospores basophiles viennent s'accoler à ces spores et y fusionner leur protoplasme; on voit nettement, en parcourant les préparations, des spores porter une seule, quelquefois deux zymospores basophiles de 0 μ 2 à 0 μ 3 de diamètre généralement aux extrémités d'un même diamètre. La fusion d'une seule ou de deux zymospores dans la spore est la cause de l'apparence en demi-anneau ou en anneau complet qu'elle prend par les colorants, le protoplasme de la zymospore diffusant à la périphérie de la spore. Ce phénomène n'est pas particulier aux spores de la moisissure paludique. On l'observe sur la généralité des spores non basophiles des moisissures.

Les spores réfringentes sont formées à l'extrémité de très fines branches latérales sinueuses ou spiralées des filaments mycéliens; d'autre part les spores réfringentes libres germent après avoir aggloméré plusieurs zymospores et émettent un filament droit, sinueux ou en spirale, qui formera plus tard des zymospores. En parcourant les préparations, on observe un grand nombre de ces spores en germination ou pourvues d'un pédicule spiralé; l'une d'elle est visible un peu au-dessous du centre de la figure 4; dans les préparations des cultures de la moisissure pathogène, on constate l'existence de spores réfringentes ou basophiles émettant, soit un filament spiralé identique, soit un filament recourbé et dilaté ayant l'apparence des corps falciformes des sporoblastes.

Le filament germinatif émis par les spores constitue les flagelles dont on a constaté la formation sur les gamètes (masses germinatives), formes de l'hématozoaire. Ces flagelles sont considérés comme des spermatozoïdes des gamètes et ceux-ci, en conséquence, comme des éléments mâles. Or ce flagelle, ou filament germinatif, naît aussi bien sur des spores basophiles que sur des spores non basophiles et aussi bien sur des spores isolées indépendantes dans le sang; s'il se forme des flagelles sur certains gamètes, c'est parce que ceux-ci, qui sont des masses d'agglomération, ou masses germinatives, contiennent des spores qui germent en émettant un flagelle, même étant incluses dans une masse germinative. C'est un phénomène général et qui n'a rien de sexué; il est si général que l'on

observe des éléments du genre de ces gamètes munis de flagelles dans la moelle épinière normale du bœuf (Fig. 1, pl. 73, masse germinative émettant une multitude de flagelles) et dans le cervelet normal du mouton (Fig. 5, pl. 73); c'est le phénomène de la germination des spores réunies en une masse agglomérée dans une culture de moisissure in vitro (Fig. 2, pl. 73, *Mucor corymbifer)*.

La formation de flagelles émergeant des gamètes est donc un phénomène de germination et non un phénomène lié à un acte sexuel futur. Cette affirmation est d'ailleurs corroborée par la nature même des gamètes qui sont des masses germinatives en formation et non un protozoaire en évolution. Ajoutons que c'est surtout la présence de ces flagelles qui a fait considérer comme un protozoaire le parasite observé par Laveran.

4° *Les zymospores.*

Ce sont de fines spores de 0 μ 2 à 0 μ 4 en général, quelquefois plus grosses, basophiles, rondes, portées par de très courts pédicules, naissant soit sur le filament germinatif d'une spore, soit sur une multitude de fins filaments souvent spiralés émis par les rameaux mycéliens. Une fois libérées, elles sont animées du mouvement brownien et constituent le ferment de la moisissure paludique, ou toxine de l'agent pathogène; elles sont l'agent des fermentations qui ont lieu dans le sang du paludique et de la fièvre qui les accompagne; dans les préparations il n'est possible de discerner que l'origine de celles qui naissent sur le filament germinatif des spores réfringentes; pour les zymospores libres, la distinction ne serait possible que par une coloration spécifique. Les zymospores sont les granulations connues qu'on a observées dans les hématies parasitées.

5° On constate, dans les préparations de sang, des *masses d'agglomération* ou *masses germinatives* de toutes tailles et en très grand nombre. Elles sont, d'ailleurs, signalées et connues; certaines, très grosses, formées de spores de diverses grosseurs et surtout de spores réfringentes de 1 μ 1/2 à 2 μ, sont celles qui sont décrites comme ressemblant beaucoup à des amibes.

Dans les masses germinatives doivent être classées :

A. Les formes dites de division du parasite. Ce ne sont pas des formes de division, ce sont des formes d'agglomération de spores réfringentes et de zymospores *non encore fusionnées.*

B. Les corps en rosace, ou en marguerite, ou framboise, ou morula,

qui sont, non des corps en voie de division, mais des agglomérations de grosses spores réfringentes encore distinctes et dont les dents du pourtour sont souvent constituées par le point de départ du filament germinatif de la spore. Plusieurs de ces corps, entiers ou fragmentés, existent dans les figures 1, 3 et 5, pl. 293.

C. Les gamètes, masses germinatives en voie de fusion.

D. Les corps considérés comme le parasite adulte et qui sont les masses germinatives de la moisissure parvenues à leur développement complet.

De plus amples détails sont superflus, attendu qu'il est facile d'isoler du sang la moisissure pathogène et que ces cultures in vitro contiennent :

A. La forme élémentaire de l'hématozoaire de Laveran qui est une spore réfringente de la moisissure pathogène développée, soit dans les gonidies, soit dans le mycélium.

B. La gonidie caractéristique que contient le sang du paludique.

C. Des masses d'agglomération analogues aux gamètes et aux formes ressemblant à un amibe.

D. Des masses germinatives formées identiques à l'hématozoaire parfait.

E. Un mycélium portant des gonidies latérales sessiles ou terminales et des stérigmates de forme identique à ceux que contient le sang.

Isolement de la moisissure pathogène.

La moisissure s'isole facilement par les procédés maintes fois décrits, culture du sang en bouillon conservé à 18-24°, ou sur gélose, carotte, etc.

C'est une culture en bouillon, ensemencée avec deux ou trois gouttes de sang de paludique qui m'a donné, en quelques jours, d'abord une culture trouble, puis un voile jaune verdâtre de la moisissure pathogène; repiqué sur milieux solides, gélose, carotte, caséine, etc., ce voile a donné une moisissure courte, de couleur jaune verdâtre, si caractéristique qu'elle ne peut être confondue avec aucune autre; étalée sur lame de verre et examinée au microscope, son aspect et ses caractères sont également si distincts qu'elle est facilement reconnaissable. Son développement est très lent sur les milieux les plus divers où je l'ai cultivée.

L'examen microscopique de la moisissure y démontre la présence des éléments suivants identiques à ceux du sang :

1° *Stérigmates et gonidies.*

La moisissure est du type gonidien monostérigmate ; en certains points, deux ou trois stérigmates naissent sur un appendice commun, très court (Fig. 1 et 2, pl. 294). Les stérigmates donnent naissance à des chapelets de gonidies de forme ovale un peu variable, mais dont le plus souvent une extrémité est légèrement acuminée, tandis que l'autre est tronquée.

La moisissure contient un grand nombre de périthèces sphériques non représentés dans les figures ; il en existe également d'une forme irrégulière.

C'est bien sous cette forme gonidienne que l'agent du paludisme végète dans le sang, car on observe dans ce dernier des stérigmates identiques à ceux de la culture in vitro, et portant les mêmes gonidies.

2° *Spores intramycéliennes.*

De nombreux filaments mycéliens de la moisissure contiennent des spores rondes, souvent en chapelet continu (Fig. 4 et 5, pl. 294). Ces spores sont réfringentes, non basophiles et ont généralement 1 μ 5 de diamètre; deux de ces spores, expulsées du mycélium, existent dans la figure 5 à droite et à gauche du filament sporifère vertical. Ce sont ces spores réfringentes que l'on considère comme le premier stade d'évolution de l'hématozoaire; leur nature est donc fixée ici avec précision.

3° *Masses germinatives, gamètes, corps en rosace, etc.*

Les spores réfringentes constituent par leur agglomération, conjointement avec les zymospores et probablement aussi avec des gonidies entières, des éléments qui, après fusion, seront des masses germinatives ; ces éléments présentent des formes variables que l'on a considérées comme des formes diverses de l'évolution de l'hématozoaire du paludisme (gamètes mâles et femelles, gamètes flagellés, corps en division, corps en rosace, en marguerite, en framboise, en morula, en forme d'amibe, etc.). La figure 6 de la planche 294 contient deux de ces éléments accolés (à gauche du centre) qui sont des masses d'agglomération ou masses germinatives en voie d'évolution; elles sont constituées par des spores réfringentes, des spores basophiles et des zymospores basophiles; cet aspect correspond à celui des formes désignées : corps en forme d'amibe, de framboise, morula, etc.

Cette même figure contient également deux autres masses d'agglomération en forme de croissant (dans la moitié supérieure et à droite) (gamètes en croissant). En parcourant les préparations, on peut y trouver toutes les formes de gamètes, y compris les gamètes à flagelles. On voit donc que ces éléments, gamètes mâles ou femelles, gamètes flagellés, corps en croissant, n'ont rien de sexué et que la sexualité qui leur a été attribuée est purement imaginative : le flagelle, qui est l'appendice germinatif initial des spores, naît aussi bien sur celles-ci quand elles sont isolées; si on observe ce qu'il devient par la suite, on voit qu'il s'allonge et forme des zymospores; c'est donc un filament mycélien. Un certain nombre de ces spores émettant un filament spiralé portant des zymospores sont visibles dans la figure 5, planche 62 (angle inférieur gauche), représentant un périthèce de forme irrégulière de la moisissure paludique. Les sclérotes de la moisissure paludique se forment, comme ceux de toutes les moisissures, par agglomération d'éléments basophiles et non basophiles (masses germinatives), et il n'y a pas de distinction sexuelle à établir entre ces masses.

4° *Oocystes, sporoblastes, corps falciformes ou sporozoïtes.*

Il est admis que le développement sexué de l'hématozoaire s'opère par des gamètes mâles et femelles du parasite qui, pénétrant dans le tube digestif des moustiques, y forment des oocystes, et ceux-ci des sporoblastes qui émettent des corps falciformes.

Je n'ai pas étudié l'évolution de la moisissure paludique dans le tube digestif des moustiques, cette étude étant rendue inutile par la détermination de la nature de l'agent pathogène du paludisme; étant une moisissure, cet agent se transmet ou s'inocule par les zymospores, les spores et les gonidies, ou par tout élément bactérien que contiennent les cultures, cela comme pour toute autre moisissure pathogène; la reproduction sexuée dans le corps du moustique, qui serait nécessaire à la transmission de la maladie, n'a pas de fondement à ce point de vue; un moustique qui a piqué un paludique peut certainement inoculer la maladie à l'homme qu'il pique cinq minutes après et certainement avec plus de certitude que s'il le piquait quarante-huit heures après sans avoir piqué d'autres malades,

Néanmoins, l'évolution de l'hématozoaire décrite par Schaudinn et Luhe dans le corps du moustique, paraît bien correspondre à l'évolu-

tion d'éléments caractéristiques de la moisissure paludique; les oocystes décrits par ces auteurs doivent être les périthèces sphériques que l'on trouve abondants dans les cultures de la moisissure; les sporoblastes sont les grosses spores qui se forment dans ces périthèces.

Dans les cultures in vitro de la moisissure sur carotte, par exemple, on trouve non seulement des périthèces (oocystes), mais aussi des sporoblastes isolés; la figure 3, planche 294, représente un élément identique à l'un de ces sporoblastes, car il émet des corps identiques aux corps falciformes (au centre de la figure); ceux-ci sont, évidemment, des spores de forme particulière, lancéolée, genre de spores qui existent sous les formes les plus diverses dans les périthèces ou les asques de la moisissure organique de nombreuses plantes, des graminées par exemple.

Les observations de Schaudinn et Luhe correspondent donc bien à des formes spéciales de l'évolution de la moisissure paludique, mais ne signifient nullement une évolution sexuée de l'hématozoaire dans le tube digestif des moustiques; ils ont simplement observé l'évolution de la moisissure caractérisée par la formation de périthèces et l'évolution des spores que ceux-ci contiennent; quant aux explications de ces auteurs concernant l'évolution des microgamètes ou macrogamètes, le phénomène d'émission, par le macrogamète, d'un pseudopode qui saisirait un microgamète au passage pour opérer la fécondation, elles sont fort ingénieuses, mais purement hypothétiques et imaginaires.

Le fait que l'agent pathogène du paludisme est une moisissure rend évidente l'inexactitude de la description ou théorie compliquée de l'évolution de l'hématozoaire.

L'évolution de la moisissure est complète dans le corps du paludique et n'a nul besoin du moustique comme hôte intermédiaire; celui-ci est seulement l'agent de transport et d'inoculation du virus.

5° *Masses germinatives formées.*

La masse germinative formée est celle qui a acquis assez d'éléments basophiles pour entrer en germination; au début, quand elle ne contient guère que des spores réfringentes, elle est pauvre en protoplasme basophile et correspond à un gamète mâle; à son complet développement, quand elle a aggloméré et fusionné suffisamment d'éléments basophiles, elle constitue le gamète femelle.

L'étude de l'évolution de la masse germinative, faite dans cet ouvrage, a montré que son enrichissement en protoplasme basophile (ou chroma-

tine) a lieu par apport et fusion d'éléments sporifères ou bactériens basophiles, d'abord étrangers à la masse. La distinction des gamètes en mâles ou femelles par la quantité de protoplasme chromatique qu'ils contiennent constitue donc une erreur; le gamète mâle moins riche en protoplasme chromatique que le gamète femelle est une étape, moins avancée que ce dernier, de la masse germinative.

Dans les cultures de la moisissure paludique in vitro, on trouve, *comme dans toutes les cultures de moisissures*, des étapes différentes de la masse germinative qui pourraient être prises, soit pour des gamètes mâles, soit pour des gamètes femelles. Ces masses n'existent pas nombreuses à l'état de netteté parfaite, parce qu'elles se désagrègent avec facilité. On les trouve cependant; la figure 2, planche 294, montre l'une d'elles (en haut) qui pourrait être considérée comme un gamète femelle; elle est rigoureusement semblable, comme on le voit, à l'élément que l'on considère comme l'hématozoaire parfait.

***

De cette étude parallèle des éléments de la moisissure du paludisme dans le sang et dans les cultures in vitro, nous pouvons conclure en premier lieu :

1° Les différents éléments anormaux qui existent dans le sang d'un malade atteint de paludisme, au moment d'une crise fébrile *se retrouvent tous, sous une forme identique, dans la culture in vitro de l'agent du paludisme.*

2° La culture obtenue est donc bien celle de l'agent du paludisme.

3° Cette culture contient, in vitro, les éléments caractéristiques considérés comme les formes de l'hématozoaire de Laveran, notamment la forme élémentaire (spores), et les formes nommées gamètes, corps en croissant, corps en framboise, morula, etc.

4e L'agent pathogène du paludisme est donc une moisissure et non un hématozoaire.

5° Les éléments les plus caractéristiques de la moisissure pathogène dans le sang des malades, au moment de la crise, ne sont pas les formes désignées sous le nom d'hématozoaire; ce sont les gonidies ovales, les stérigmates portant souvent une gonidie ovale et des filaments mycéliens portant ces mêmes gonidies sessiles.

L'étude qui vient d'être exposée démontre, d'autre part, que :

1° Le cycle compliqué décrit pour l'évolution de l'agent du paludisme n'existe pas.

2° La moisissure qui est l'agent pathogène du paludisme évolue, comme toutes les moisissures, par un cycle de quatre transformations successives : 1° agglomération d'éléments bactériens (spores, zymospores, bacilles, etc.); 2° fusion des éléments agglomérés, pour former des masses germinatives; 3° germination ou végétation mycélienne de ces masses; 4° formation de spores, gonidies et segmentation des filaments mycéliens en éléments bactériens.

3° L'évolution de la moisissure ne nécessite pas son passage par un hôte intermédiaire, le moustique; cet insecte n'est que l'agent d'inoculation; celle-ci s'effectuant par les seules spores, zymospores, ou les autres éléments bactériens, le moustique peut inoculer la maladie à un homme sain *immédiatement* après avoir piqué un malade, si le sang de celui-ci contient les éléments convenables. Nous verrons plus loin que le mode habituel de contamination ou d'inoculation de la maladie n'est certainement pas ce dernier.

Identification de la moisissure pathogène.

En vue de parvenir à l'identification de la moisissure paludique, j'ai recherché et obtenu, soit par culture directe du sang d'un paludique, soit par culture des organes d'un lapin inoculé avec ce sang, soit par transformation des moisissures isolées :

1° Une moisissure de couleur crème ou jaunâtre présentant, sur certains filaments mycéliens, la forme gonidienne *Monilia* (Fig. 1, pl. 295); sur d'autres, une forme *Acremonium alternatum* dont les spores, au lieu d'être ovales, sont en forme de bâtonnets cylindriques et linéaires (Fig. 2, pl. 295); les stérigmates de cette dernière forme gonidienne ont conservé une forme semblable à ceux de la forme *Monostérigmate* (Fig. 2, pl. 294); il s'agit donc de formes dérivées de celle-ci et, vraisemblablement, de son évolution vers la forme *Penicilium*.

2° Une moisissure de couleur blanc de lait, pauvre en fructifications, possédant encore de très rares stérigmates portant une gonidie ovale, et dont les filaments mycéliens donnent naissance à de nombreux filaments spiralés ténus terminés par une fine spore.

3° La forme *Aspergillus* (Fig. 4, pl. 295).

4° La forme *Penicilium* (Fig. 5, 6, 7, 8, pl. 295).

Ces quatre formes ont été obtenues par inoculation au lapin de sang de paludique prélevé pendant une crise et culture ultérieure de la pulpe de ses organes sur gélose.

Une culture bactérienne de la moisissure paludique se développe, sur les cultures de la pulpe des organes des animaux inoculés, sous la forme d'un enduit blanchâtre qui coule jusqu'au fond des tubes. Cette culture est constituée par deux éléments différents : 1° des bacilles courts, larges, basophiles (0 μ 6 sur 2 μ environ), se segmentant en deux bacilles plus courts ovalaires puis en granules ronds; 2° des coccobacilles très courts, larges, à peine colorables par le dahlia. Je reconnus une identité complète entre la culture bactérienne du riz (obtenue par ensemencement en bouillon d'une émulsion de grain de riz écrasé) et celle de la moisissure paludique. Elle est constituée comme celle-ci par des bacilles basophiles courts et des coccobacilles courts, larges, à peine colorables par le dahlia.

A la suite de cette observation, la forme *Penicilium* de la moisissure paludique fut comparée à celle du riz. Je constatai entre ces deux formes une identité semblable à celle des cultures. Cette double identité est suffisamment nette pour pouvoir conclure actuellement que, dans le cas étudié ici, la moisissure paludique est une forme gonidienne de la moisissure organique du riz.

Cette conclusion est appuyée par la nature des lésions provoquées chez le cobaye par l'inoculation des cultures bactériennes des deux moisissures. Dans les deux cas, le foie des animaux est cirrhotique, pâle, très friable. La culture bactérienne que j'ai obtenue du riz est moins virulente que la culture de la moisissure paludique; la première tue en quinze jours environ, la seconde en six à huit jours; mais il existe des formes gonidiennes de celle-ci qui ne tuent qu'en trois ou quatre semaines. La virulence dépend donc, ici, de la forme gonidienne.

Actuellement, de nouvelles formes gonidiennes de la moisissure organique du riz et de la moisissure paludique sont recherchées, principalement en vue de vérifier si la forme *Monostérigmate* caractéristique de cette dernière se retrouve parmi les formes gonidiennes du riz.

Je précise que cette identification s'applique uniquement ici au cas étudié et aux cas semblables. On a, en effet, décrit trois agents différents du paludisme ; certains ont soutenu qu'il n'existe qu'un seul agent du paludisme; d'autres pensent qu'il en existe plusieurs. Il est probable qu'il en existe plusieurs et que ce sont les cultures bactériennes de

la moisissure organique de plantes appartenant à des espèces de la même famille ou de familles voisines.

L'exemple fourni par les Graminées est très démonstratif; les plantes alimentaires de cette famille sont les agents pathogènes du paratyphus A (blé), du paratyphus B (seigle), de la fièvre typhoïde (maïs), du typhus exanthématique (avoine). Parmi les graminées cultivées communément, seul l'orge détermine une maladie distincte (diphtérie). Il n'est donc pas étonnant que le riz provoque le paludisme, maladie voisine des différentes espèces de typhus. Mais les cultures bactériennes d'autres plantes doivent provoquer le paludisme, car cette maladie se contracte dans des contrées marécageuses où le riz n'est pas cultivés.

On sait que le paludisme se contracte uniquement dans les régions marécageuses; étant causé par la culture bactérienne de la moisissure organique de végétaux, ce sont donc des plantes qui croissent dans les marécages qui en sont les agents. Or, les marécages sont toujours couverts de plantes qui croissent dans les lieux humides, sur la vase, et qui appartiennent aux graminées et à une famille très voisine : les Cypéracées; ce sont surtout les deux genres Carex et Cyperus dont les espèces peuplent les marais d'individus innombrables; à un moment donné, ces plantes pourrissent sur place et on peut dire que la vase des marais est constituée par leur pourriture; cette vase est donc riche en culture bacrienne des plantes de la famille des Cypéracées et notamment des espèces des genres Carex et Cyperus.

Les moustiques qui peuplent de préférence les marais se posent sur la vase, se nourrissent probablement des matières organiques en putréfaction qu'elle contient; ils sont en tous cas contaminés par ces matières et peuvent les inoculer à l'homme.

J'ai dirigé mes recherches vers l'étude des graminées spontanées et des Cypéracées afin d'isoler les cultures bactériennes et les formes gonidiennes de la moisissure organique des espèces les plus répandues.

***

En terminant cette étude du paludisme, il est utile de rappeler la signification du mode particulier d'évolution de cette maladie relativement au mécanisme du phénomène de protection vaccinale. La moisissure qui est l'agent pathogène de la maladie évolue chez les individus sous la forme mycélienne permanente, dont on retrouve les éléments au

cours des accès, fait démontré par la présence, dans le sang des malades, du mycélium, des stérigmates et des gonidies caractéristiques de la moisissure.

L'accès fébrile est dû à une poussée végétative de la moisissure pathogène accompagnée de la formation d'une grande quantité de zymospores.

La répétition des accès démontre que l'établissement de la végétation mycélienne permanente d'une moisissure, qui crée l'état vaccinal pour certains agents pathogènes, ne le crée pas pour tous. L'état vaccinal n'existe que relativement à la phase aiguë ou fermentative d'une maladie; il ne peut pas exister contre la phase mycélienne, puisque c'est celle-ci qui le crée.

Le paludisme étant caractérisé par une répétition de la phase aiguë ou fermentative à des intervalles éloignés, on doit conclure que *la protection vaccinale contre la phase aiguë d'une maladie n'est pas un fait général*, mais seulement un fait particulier à certaines espèces d'agents pathogènes, lié aux caractères spéciaux de leur développement. Il a d'ailleurs été exposé antérieurement que la protection vaccinale ne dépend nullement d'une réaction de l'organisme, mais seulement de l'élaboration, dans l'organisme et par la moisissure pathogène, des éléments qui assurent sa végétation mycélienne.

MALADIE DU SOMMEIL. TRYPANOSOMA GAMBIENSE

L'étude de l'agent pathogène de cette maladie a été faite sur des cobayes mis à ma disposition par le Professeur Auguste Pettit, de l'Institut Pasteur, et qu'il avait inoculés avec *Trypanosoma gambiense*, provenant d'un missionnaire de l'Afrique équatoriale atteint de la maladie du sommeil.

L'étude faite sur ces animaux, et sur d'autres inoculés successivement avec le sang des premiers, a conduit à la connaissance et à l'isolement de l'agent pathogène de la maladie; c'est une moisissure dont j'ai obtenu quatre formes gonidiennes. Le *Trypanosoma gambiense* est une formation mycélienne de cette moisissure; il n'est donc pas un protozoaire.

Etude des éléments de la moisissure pathogène dans le sang des animaux inoculés.

Sur l'un des premiers cobayes inoculés, j'ai d'abord pu constater que le sang contient :

1° De grosses masses germinatives en végétation, émettant des filaments mycéliens terminés par des dilatations qui sont des trypanosomes.

2° Des spores de 0 μ 8 à 1 μ portant un flagellum qui est un filament germinatif.

Les masses germinatives peuvent s'observer dans le sang obtenu par piqûre de l'oreille. Un groupe de deux ou trois de ces masses est représenté dans les figures 1, 2, 3, de la planche 9. La préparation qui a servi à ces photographies était colorée fortement par le dahlia; mais cette coloration n'est pas des plus favorables à l'observation des trypanosomes; néanmoins on peut constater leur présence dans les figures. Il existe, dans les figures 1 et 2, deux grosses masses germinatives accolées émettant chacune un faisceau de filaments mycéliens B, C; les filaments du faisceau B, émanant de la masse germinative A se séparent en D; en examinant à la loupe l'extrémité des filaments dans la figure 3, on y constatera, en F, des dilatations qui sont des trypanosomes. Certains filaments mycéliens, plus courts que ceux-ci, forment des dilatations ou trypanosomes au voisinage de la masse germinative, en E, par exemple (Fig. 1).

Ce sont ces dilatations des extrémités mycéliennes qui, détachées, constituent les trypanosomes isolés dans le sang; le flagelle que portent ceux-ci est le filament mycélien qui les attachait à la masse germinative. Une autre démonstration de ce fait sera donnée plus loin.

Quand on examine du sang dilué avec de l'eau salée, entre lame et lamelle, on constate la présence, entre les globules sanguins, d'éléments très mobiles pourvus d'un flagelle animé de vifs mouvements; en raison de ce mouvement et du déplacement des globules sanguins, on ne peut pas distinguer nettement la forme de ces éléments; mais si l'on examine les globules dans une région où ils sont distants les uns des autres, on constate que certains d'entre eux portent un, deux ou plus, de ces flagelles animés de mouvements et paraissant sortir de leur intérieur.

Dans des préparations faites par dessication rapide de sang dilué et colorées fortement au dahlia, on constate que ces éléments sont des spores rondes de 1 μ environ, portant un flagelle, et qui viennent s'accoler à la surface du globule ou pénétrer à l'intérieur, le flagelle restant libre à l'extérieur. Dans l'intervalle des globules, on observe ces spores isolées munies de leur flagellum. L'une de ces spores parasitant un globule sanguin est représentée dans la figure 2, planche 296; cinq ou six autres spores parasitent le même globule; le flagelle de deux d'entre elles est légèrement visible en dehors du globule; le flagelle des autres est appliqué sur le corps de celui-ci. Cette figure se rapporte, non pas à un des animaux inoculés avec le virus original de l'homme, mais à un animal chez lequel la maladie a été reproduite par inoculation de la moisissure pathogène; les spores flagellées ainsi photographiées sont d'ailleurs rigoureusement identiques à celles que l'on constate dans le sang des animaux inoculés avec le virus du sang de l'homme contaminé.

Isolement de la moisissure pathogène.

Cet isolement s'obtient en cultivant sur gélose le sang et la pulpe des organes (poumons, foie, rate, ganglions) des animaux tués trois semaines environ après l'inoculation, ou des animaux morts de la maladie. Dans ces cultures, j'ai obtenu quatre formes gonidiennes de la moisissure pathogène.

1° Forme *Sporothricum* (ou *Ovularia)*. C'est une moisissure de couleur rose saumon, peu élevée, de végétation rapide (Fig. 4, pl. 296).

2° Forme *Aspergillus* (Fig. 3, pl. 296).

3° Forme *Sterigmatocystis* (Fig. 5, 6, pl. 296).

4° Forme *Penicilium*. J'ai obtenu cette forme par culture de la pulpe des organes de cobayes inoculés avec le virus du sang de l'homme (Fig. 1, 2, 5, 6, 7, pl. 296). Je l'ai obtenue, d'autre part, dans les cultures de la pulpe des organes de cobayes inoculés avec les spores de la forme *Sporothricum* (Fig. 4). Ce fait démontre que ces deux formes gonidiennes sont liées entre elles et appartiennent à la même espèce originelle.

Reproduction expérimentale de la maladie par inoculation de la moisissure pathogène.

Les quatre formes gonidiennes de la moisissure pathogène inoculées au cobaye le tuent en dix à vingt-cinq ou trente jours. Les formes *Aspergillus* et *Penicilium* paraissent les plus virulentes. La forme *Sporothricum* tue le cobaye en quinze à vingt-cinq jours en déterminant sensiblement, chez les animaux, les mêmes lésions que le virus originaire de l'homme.

Cette forme gonidienne correspond probablement bien à celle qui végète dans l'organisme de l'homme et des animaux malades, *car on retrouve, dans le sang des animaux auxquels on l'inocule, les éléments caractéristiques de la maladie du sommeil : le trypanosome, la spore flagellée, et des globules sanguins (la plupart) parasités par cette spore.* Les figures 1 et 2 de la planche 296 représentent :

La figure 1 : une masse germinative de la moisissure pathogène émettant des filaments mycéliens qui se dilatent en prenant la forme du trypanosome; l'un d'eux a une forme si caractéristique que le moindre doute ne peut être conservé; la figure 2 : un globule sanguin parasité par des spores flagellées.

On trouve dans le sang un grand nombre de spores flagellées, mais, par contre, les trypanosomes y sont rares.

Je n'ai pas pu, jusqu'ici, identifier la moisissure pathogène . Il est possible que cette identification ne puisse être faite que dans la région où se développe la maladie : dans l'Afrique équatoriale, et ceci pour les raisons suivantes :

La source originelle de la moisissure pathogène est obligatoirement un animal ou un végétal : c'est donc la moisissure organique de cet animal ou de ce végétal qu'il faut posséder pour pouvoir identifier la moisissure pathogène, cet organisme ne vivant certainement que dans les régions où se développe la maladie du sommeil.

On sait que la maladie est inoculée par la piqûre de la mouche tsé-tsé. Mais il est probable que l'inoculation a lieu le plus souvent non pas avec le sang des malades piqués par la mouche, mais avec le virus originel pris par celle-ci sur un animal vivant ou sur une espèce végétale vivante ou en décomposition.

Le premier malade atteint dans une région a nécessairement contracté la maladie autrement que par inoculation du sang d'un autre malade par la mouche tsé-tsé.

Il est probable que la mouche tsé-tsé contamine l'homme non pas surtout parce qu'elle transmet la maladie d'un homme à l'autre, mais parce qu'elle pique *habituellement* un animal très répandu dans l'Afrique équatoriale et dont le sang constitue sa nourriture journalière, ou parce qu'elle se pose habituellement sur des matières végétales en putréfaction dont elle se nourrit.

***

Les faits qui viennent d'être établis pour la maladie du sommeil s'appliquent à toutes les autres trypanosomiases qui atteignent l'homme ou les animaux : la trypanosomiase du *Trypanosoma rhodesiense*, la *Schizotrypanose* (maladie de Chagas), le *Surra*, le *Nagana*, le mal de Caderas, etc. Ces maladies résultent de l'inoculation, à l'homme ou aux animaux, par un insecte piqueur, de la moisissure organique d'un animal ou d'un végétal, dont le sang ou le suc constituent pour lui un aliment fréquent.

La nature des trypanosomes, éléments végétatifs d'une moisissure et non pas organismes protozoaires, indique :

1° Que la maladie se transmet aussi bien par les autres éléments de la moisissure, spores, éléments bactériens, masses germinatives que par l'élément mycélien appelé trypanosome.

2° Que le cycle d'évolution et le mode de reproduction des trypanosomes qui ont été indiqués sont imaginatifs. Un trypanosome naît uniquement d'une masse germinative; celle-ci n'est pas un stade de l'évolution du trypanosome, mais l'élément essentiel du développement de la moisissure pathogène qui, plus tard, donnera naissance en germant aux trypanosomes; ces formes *Leischmania* ou *schizogonie* du *Schizotrypanum Cruzi* ne sont pas des étapes de la transformation de celui-ci, mais des masses germinatives de la moisissure pathogène. L'évolution dans le

corps de l'insecte piqueur *(Triatoma megista)* ne peut pas être différente de l'évolution dans l'organisme de l'homme; il existe chez l'insecte et chez l'homme d'autres éléments de la moisissure pathogène qui n'ont pas été vus par les observateurs (mycélium, fructifications, éléments bactériens, spores).

MUGUET

J'ai étudié trois cultures provenant d'un cas de muguet d'un nourrisson et de deux cas de muguet de l'adulte.

La matière crémeuse du muguet a été cultivée sur gélose et sur carotte.

De l'une des cultures, j'ai obtenu, par transformation directe, une moisissure de la forme *Rhizopus nigricans*. De la culture d'un autre cas, j'ai obtenu la forme *Penicilium* par transformation directe. Enfin, j'ai obtenu la forme *Penicilium* des trois cas, par la voie indirecte, en inoculant la culture de muguet au cobaye et cultivant la pulpe des organes après la mort. La forme *Penicilium* obtenue ainsi par la voie indirecte est représentée dans les figures 1 à 16 de la planche 298.

Les formes *Penicilium* et *Rhizopus nigricans* suffisent à l'identification du muguet. La forme *Penicilium* est celle de la moisissure organique du bœuf; j'ai obtenu la forme *Rhizopus nigricans* par culture de caséine de vache; elle se développe même sur de la caséine portée à 100° pendant 20 minutes; elle s'est développée sur trois échantillons de caséine (sur six préparés avec la même matière) qui avaient été portés pendant 20 minutes à 115-120°, mais au bout de quatre à cinq mois seulement.

Sur la pulpe des tissus normaux du bœuf (poumon, foie, rate, cerveau, muscles) se développe une autre forme *Rhizopus* (Fig. 14, 15, 16, pl. 178) de couleur brun noir, dont les gonidiophores sont solitaires et de même longueur (3 à 5 millimètres) que ceux du *Rhizopus nigricans;* elle paraît être une forme de celle-ci.

Le muguet est donc une forme végétative inférieure de la moisissure organique du bœuf. Les sujets sur lesquels il a été prélevé étaient alimentés en partie avec du lait de vache. C'est donc celui-ci qui développe le muguet dans la bouche par les éléments de la moisissure organique de la vache qu'il contient; la petite quantité de lait qui reste incluse dans la bouche entre les joues et les gencives suffit pour assurer le développement de la moisissure.

Je n'ai pas étudié d'autres cas de muguet, mais il est probable qu'il en existe d'autres formes et que le lait de la femme et le lait de chèvre sont susceptibles de déterminer le développement de deux d'entre elles.

Le lavage de la bouche du nourrisson immédiatement après l'ingestion du lait peut donc empêcher le développement du muguet.

FURONCULOSE. STAPHYLOCOQUE

On désigne sous le nom de staphylocoque un élément bactérien se présentant sous forme de grains arrondis, isolés. D'après ce qui a été exposé jusqu'ici, on se rend compte que le mot staphylocoque ne peut pas être une désignation générique exacte, parce qu'il peut s'appliquer à un nombre considérable d'espèces différentes, par exemple à une culture en forme de grains provenant de la moisissure organique d'une espèce végétale aussi bien qu'à une culture en forme de grains provenant de la moisissure organique d'une espèce animale.

Il ne sera question que des staphylocoques de l'homme que l'on rencontre, on le sait, dans un grand nombre d'affections.

Le *Staphylococcus pyogenes aureus*, isolé à l'état de pureté d'un furoncle ou d'un anthrax, peut être facilement transformé en diverses formes gonidiennes de la moisissure qui lui donne naissance en l'inoculant à un cobaye et cultivant la pulpe de ses organes. La transformation peut également être obtenue par la voie directe en reportant sur milieux solides variés (carotte, caséine, viande de bœuf, crottin stérile, etc.) une culture de staphylocoque sur gélose. J'ai obtenu par ces deux procédés la transformation en formes *Penicilium* (Fig. 3, 4, 5, pl. 307) et *Aspergillus* (Fig. 1, 2, pl. 307).

J'ai obtenu, également par voie de transformation directe, la forme *Aspergillus* des *Staphylococcus albus* (Fig. 7) et *citreus* (Fig. 6, pl. 307).

La forme *Penicilium* du *Staphylococcus pyogenes aureus* est identique à celle de la moisissure organique de l'homme; le staphylocoque doré est donc une forme bactérienne de la moisissure organique de l'homme, fait qui entraîne la conclusion suivante : *la furonculose est une maladie autogène de l'homme, et non une maladie provoquée par un germe hétérogène.*

Cette conclusion n'implique pas que la maladie ne puisse pas se développer par auto-infection cutanée.

Comme chez les végétaux, la moisissure organique animale élimine des éléments bactériens (spores, zymospores), notamment par les glandes sébacées ou sudorales, par les follicules pileux. Ces éléments peuvent végéter dans les cavités de ces glandes ou follicules et s'y multiplier. Ils se répandent à la surface de la peau et peuvent, quand ils ont acquis une activité végétative suffisante, déterminer, dans les follicules ou glandes

atteints, la formation de furoncles; ils peuvent aussi bien infecter des glandes ou follicules voisins encore indemnes.

La connaissance de la nature et de la source originelle du *Staphylococcus pyogenes aureus* nous met en mesure d'apprécier la valeur des essais de vaccination et de sérothérapie opposés à la furonculose. Le staphylocoque étant un élément de la moisissure organique spécifique de l'organisme humain, il devient évident que vouloir vacciner contre lui est impossible, puisque l'homme ne peut pas être vacciné contre sa propre moisissure organique.

Mais, même si le sérum d'une espèce animale immunisée, le cheval, par exemple, possédait une action curative, ce qui paraît impossible, son emploi devrait être rejeté sans hésitation, car son injection conférerait à l'homme la mycose de la moisissure organique du cheval dont les effets éloignés sont encore peu connus, cela pour éviter ou seulement abréger une maladie passagère et sans gravité, la furonculose.

Il y a donc lieu de conclure :

1° Que la vaccination contre la furonculose est impossible.

2° Que la sérothérapie ne doit pas être employée contre la furonculose parce que, même si elle était efficace, elle exposerait le patient à des accidents bien plus graves que ceux de la maladie traitée.

STREPTOCOQUE

Comme le mot staphylocoque, le mot streptocoque ne peut avoir aucun sens générique ni spécifique. Un streptocoque est une chaînette de grains arrondis ou cocci. Ce n'est pas, comme on le croit, une série de cocci groupés en chaînettes, ce qui implique entre les éléments une attraction ou adhérence qui déterminerait leur groupement; une chaîne de streptocoques provient d'un filament mycélien formateur unique segmenté en éléments arrondis; cette formation des chaînettes est facile à constater en suivant les cultures; à un certain moment, on peut constater que le filament formateur est indivis, puis se segmente souvent d'abord en éléments bacillaires qui, eux-mêmes, tout en restant réunis, se segmentent en grains. Souvent on constate dans une même chaîne qu'une partie est formée de bacilles et une autre de cocci. D'autrefois, on voit un long filament mycélien comprenant une longue portion encore indivise et le reste segmenté en une chaînette de cocci. Dans un tel filament, la cause de la disposition en chaînette est donc très apparente.

La formation des streptocoques est identique à celle des chaînes de bacilles ou à celle des chaînes de cocco-bacilles, dont on trouvera divers exemples dans cet ouvrage.

La moisissure organique de nombreuses espèces animales ou végétales peut donner naissance à la formation de chaînettes de cocci ou streptocoques; la moisissure organique de l'homme en forme, comme celle de la carotte par exemple.

Il n'existe donc ni de genre ni d'espèce de *Streptococcus*, mais seulement une disposition ou forme bactérienne streptocoque; cette forme ne peut pas être spécifique, car les moisissures qui la présentent possèdent simultanément d'autres formes bactériennes.

Le dispositif streptocoque n'est, d'autre part, qu'un état transitoire, la segmentation du filament mycélien en cocci étant suivie de leur séparation en éléments isolés, puis de leur réunion ultérieure en amas qui constitueront des masses germinatives.

Un streptocoque est donc un état transitoire de la segmentation des filaments mycéliens d'une moisissure.

Ces considérations expliquent que je ne me sois pas appliqué à transformer des cultures de streptocoques en formes gonidiennes de la moisissure qui leur a donné naissance.

Je n'ai réalisé cette opération que pour une seule culture de streptocoque en bouillon provenant du laboratoire du Docteur Bezançon, professeur à la Faculté de Médecine. Cette culture conservée à la température ambiante (18-20°) donna naissance spontanément à un voile qui, reporté sur gélose et carotte, se transforma en une moisissure blanc de lait de la forme gonidienne *Monostérigmate* (Fig. 9, pl. 308); cette forme évoluait, car on y observait déjà des groupes de stérigmates en ombelle.

Je n'ai pas poursuivi l'identification de cette moisissure, mais je signale que cette forme gonidienne paraît identique à l'une des formes gonidiennes de la carotte, et que les cultures bactériennes de celle-ci contiennent des chaînettes de cocci ; les cultures bactériennes de la carotte déterminent chez le lapin, par inoculation cutanée au moyen de légères scarifications superficielles multiples, une rougeur vive avec tuméfaction de la peau assez semblable à une plaque d'érysipèle. Ce fait incite à rechercher si certaines formes d'érysipèle pourraient être dues à une inoculation accidentelle de culture bactérienne de la carotte.

L'origine de la chaînette du dispositif streptocoque, le fait qu'on rencontre ce dispositif chez un grand nombre de moisissures, explique qu'on ait été amené à admettre qu'il existe de multiples races de streptocoques; les moisissures qui ne prennent qu'un développement mycélien rudimentaire, généralement en raison de la pauvreté ou de l'inaptitude du milieu sur lequel elles vivent, sont celles qui, ramenées à la forme bactérienne dans une culture en bouillon, ou sur leur milieu de culture même, donnent le plus facilement naissance à la formation de chaînettes de cocci, procédé qui constitue leur mode de multiplication; la plupart des moisissures organiques des animaux et des végétaux peuvent être amenées à une forme de ce genre.

On peut obtenir la forme streptocoque en conservant quelques jours, à la température du laboratoire, du sérum de l'animal. Quand il s'y forme des flocons, ceux-ci, examinés à un fort grossissement, montrent souvent une forme streptocoque de la moisissure organique.

J'ai obtenu par ce procédé une forme streptocoque de la moisissure organique du cheval qui présente une ressemblance frappante avec le streptocoque de Schütz; si cette identification se confirmait, elle établirait que la gourme du cheval est une maladie de sa moisissure organique spécifique.

Il existe donc, non pas un genre *Streptococcus*, mais des espèces mul-

tiples de moisissures pouvant présenter le dispositif streptocoque dans leur culture bactérienne.

Dans ces cultures, la moisissure organique mère donne généralement naissance, à côté du dispositif streptocoque, à d'autres formes bactériennes multiples, bacilles et coccobacilles. C'est là un fait important à retenir.

D'autre part, une culture pure de forme streptocoque peut facilement être transformée en d'autres formes bactériennes :

1° Par ensemencement en bouillon de veau peptoné et sucré maintenu à 20-24°.

2° Par inoculation au cobaye et culture de la pulpe des organes sur gélose; cette pulpe étant ensemencée sur la partie supérieure de la gélose seulement, on voit se développer en dessous, sur la région non ensemencée, une culture semi-liquide qui, souvent, s'écoule au bas du tube et qui est une culture bactérienne de la moisissure mère du streptocoque. Cette culture ou son repiquage en bouillon peuvent contenir la forme streptocoque à côté d'autres formes bacillaires.

De ces faits, il faut retenir :

1° Que le fait de rencontrer une forme streptocoque à côté d'autres formes bacillaires ne prouve pas qu'il y a *association* d'espèces bactériennes différentes; elles peuvent appartenir à la même moisissure pathogène.

2° Que dans le cas ou cette multiplicité de formes et non pas d'espèces différentes est constatée, la virulence de la culture est, le plus souvent, sa propriété particulière et ne résulte pas d'une association d'espèces inexistante.

3° Qu'il existe un nombre considérable de cultures contenant le dispositif streptocoque et qui sont spécifiquement différentes; il existe des streptocoques de la moisissure organique de la plupart des animaux et des végétaux.

4° *Que ces cultures, qui sont spécifiquement différentes, ne peuvent pas exercer d'action vaccinante l'une contre l'autre;* l'action vaccinante ou curative d'un sérum ne pourrait exister que contre la culture qui a développé les propriétés vaccinantes et ne peut être qu'inefficace vis-à-vis des autres cultures qui sont spécifiquement différentes.

Ces faits expliquent pourquoi toutes les tentatives faites jusqu'ici pour obtenir un sérum antistreptococcique ont échoué. Il est facile d'apercevoir que des essais d'obtention d'un sérum polyvalent sont voués

à un insuccès aussi certain en raison de la multiplicité des espèces pathogènes qui peuvent présenter le dispositif streptocoque. L'application à l'homme de tels sérums n'est justifiable que dans le cas où l'identification de la forme pathogène streptocoque aura été faite, opération qui déterminera en même temps si le sérum, préparé avec une culture spécifiquement connue, s'applique spécifiquement à la maladie traitée.

BACILLE PYOCYANIQUE

J'ai obtenu la transformation directe d'une culture d'un bacille pyocyanique en la reportant sur jaune d'œuf; elle y a développé la forme *Penicilium* de la moisissure mère (Fig. 1, 2, 3, pl. 308). Je n'ai pas encore fait une étude d'identification suffisante de ce *Penicilium;* j'indique seulement ici qu'il présente les caractères communs avec la forme *Penicilium* de la moisissure organique du maïs, que des recherches d'identification multipliées indiquent comme étant semblables à celle de la moisissure typhique. Or on sait que la présence du bacille pyocyanique a été plusieurs fois constatée dans les organes des malades atteints de fièvre typhoïde.

D'autre part, la culture bactérienne du maïs peut se présenter sous la forme d'un bacille pyocyanique, c'est-à-dire d'une culture de couleur verdâtre, soit sous la forme de cultures sans coloration distincte. La forme bacillaire que contiennent ces cultures paraît identique à celle du bacille typhique et présente en même temps une grande ressemblance avec le bacille pyocyanique. Ce sujet étant en cours d'étude, je me borne ici à signaler les faits constatés.

Je dois ajouter que les faits ainsi observés résultent d'une coïncidence, car les types de bacille pyocyanique sont multiples; on peut en obtenir en ramenant à l'état bactérien la moisissure organique des végétaux, notamment celle que l'on prélève dans les organes pourvus de chlorophylle : feuille, pétiole, écorce verte de la tige. J'en ai obtenu une de l'orge, une autre du poireau, une troisième du persil, etc.

BACILLUS SUBTILIS ET MICROCOCCUS CATARRHALIS

Ces deux germes ne figurent ici que parce qu'ils ont été employés pour la démonstration de la généralité absolue de la nature des cultures bactériennes *(Bacillus subtilis* (Fig. 4, pl. 308); *Micrococcus catarrhalis* (Fig. 7, 8, pl. 308)). Je n'ai fait aucune tentative pour les identifier, vu l'intérêt secondaire qu'ils présentent. Le *Micrococcus catarrhalis* paraît être une forme bactérienne de la moisissure organique de l'homme.

Les formes *Penicilium* de ces deux cultures bactériennes ont été obtenues par transformation directe en les reportant sur divers milieux solides.

J'ai également transformé d'autres espèces bactériennes dont j'ai obtenu la forme *Penicilium,* le tétragène citrin et le tétragène zoogléique par exemple.

LEVURE DE BIÈRE

La transformation de la levure de bière en moisissures de diverses formes gonidiennes est traitée ici parce qu'elle se rattache à une question des plus importantes : celle de la nature et de l'origine des levures.

Différents expérimentateurs ont soutenu que les levures ont une filiation avec des champignons plus développés; d'après Jörgensen, Sorel, les gonidies de l'*Aspergillus oryze* qui sert à fabriquer le Saké, boisson des Japonais, présenteraient une filiation avec les vraies levures. Cette conclusion fut contestée par d'autres observateurs. D'après Viala et Pacottet, les *Glœosporium ampelophagum* et *Glœosporium nervisequum* pourraient se transformer en véritables levures, produisant la fermentation alccoolique lorsqu'on les cultive en milieux très sucrés. Les résultats des expériences de ces auteurs ont été contestés et attribués par Guilliermond à des impûretés souillant les champignons expérimentés.

Les conclusions de Jörgensen, Viala et Pacottet, sont cependant justes. Les levures sont une des premières formes que prend la moisissure organique d'un végétal quand elle se développe hors de l'organisme ou dans l'organisme quand il meurt; elles se transforment spontanément en hyphomycètes de diverses formes gonidiennes, et ceux-ci peuvent réciproquement être ramenés à la forme levure par une culture convenable.

La preuve de ces faits peut être donnée avec une telle sûreté et une telle facilité qu'aucune contestation ne reste possible. On peut en premier lieu, par la culture d'une levure sur des milieux solides choisis, la transformer en moisissures de diverses formes gonidiennes. On peut, par une culture convenable, ramener certaines moisissures supérieures des formes *Penicilium*, *Aspergillus*, *Mucor*, en formes levures; il suffit, pour certaines, de les cultiver sur un milieu solide, mais très humide, sur carotte par exemple, et à une température convenable (supérieure à la température optima de la moisissure).

Mais ces procédés sont longs. Il en est un plus rapide, de réussite certaine, qui permet d'établir l'origine de la levure et de déterminer l'organisme végétal ou animal qui en est la source originelle. Ce procédé est l'inoculation de la levure pure au cobaye et la culture de la pulpe de ses organes sur gélose, soit à la mort, soit après quelques jours si on le sacrifie. Sur la pulpe des organes se développent diverses formes gonidien-

nes de la moisissure mère de la levure et notamment, sans exception, la forme *Penicilium.*

Si l'on emploie, par exemple, pour cette démonstration, de la levure de bière, il se développe dans les cultures une forme *Penicilium* en larges colonies vertes sur lesquelles il est facile de recueillir *des spores pures et seulement des spores*, avec une baguette mouillée effleurant très légèrement la surface de la culture. Ces spores étant étalées à la surface d'un tube de gélose fortement glucosée, la surface du milieu se recouvre totalement de la culture du *Penicilium;* celui-ci a conservé l'aptitude fermentative de la levure; il forme une si notable quantité d'alcool, qu'on en aperçoit fortement l'odeur par les vapeurs qui traversent le bouchon de coton, si l'on enlève seulement le capuchon qu'on a eu soin de placer à l'orifice du tube.

Une autre démonstration peut être donnée pour la levure du raisin. J'ai recueilli, à la surface de raisin mûr, des cellules de levure qui existent normalement sur tous les grains et je les ai ensemencées sur gélose; au bout d'une quinzaine de jours, j'ai obtenu le développement de colonies vertes de *Penicilium.* J'ai, d'autre part, cultivé sur gélose la pulpe du tissu sous-cortical de sarments verts décortiqués avec soin de manière à ne pas les souiller. On peut également les flamber à la surface et prélever ensuite du tissu médullaire dont on cultive la pulpe, ou qu'on inocule au cobaye après l'avoir broyée dans l'eau; on cultive les organes de l'animal après la mort. On obtient ainsi la forme *Penicilium* de la moisissure organique de la vigne. Cette forme est identique à celle que fournit la culture de la levure prélevée à la surface des grains.

On peut encore obtenir la forme *Penicilium* de la vigne en brûlant la moitié de la surface d'un grain intact, et en retirant du grain, par la partie brûlée, une partie de la pulpe de l'intérieur du grain. Cette pulpe étant placée dans un flacon aseptique fermé et capuchonné, sans addition d'aucun milieu de culture, y moisit spontanément au bout d'un certain temps et donne naissance à la même forme *Penicilium* que la levure.

Je rappelle, d'autre part, qu'il a été démontré ailleurs :

1° Que le *Botrytis cinerea (Sclerotinia Fuckeliana)*, auquel on attribue la pourriture grise des raisins, n'est pas un parasite hétérogène, mais seulement une forme gonidienne de la moisissure organique de la vigne.

2° Que le *Botrytis cinerea* et le *Plasmopara viticola* sont une même forme gonidienne, désignée de deux noms différents, de la moisissure organique de la vigne.

3° Que la forme *Penicilium* de la moisissure organique de la vigne se développe *directement* sur le mycélium de la forme *Botrytis cinerea*.

La levure du raisin est donc une forme végétative de la moisissure organique de la vigne; elle se développe, comme Pasteur l'a constaté, aussi bien sur le bois de la vigne que sur les grappes.

Ainsi est établie, non seulement la nature de la levure de raisin, mais également sa source originelle.

Dans toutes les fermentations naturelles, la levure ou ferment est une forme végétative de la moisissure organique de l'animal ou du végétal dont la matière organique est soumise à la fermentation. La démonstration de ce fait a été donnée à l'étude des ferments. Il a été démontré, à ce sujet, *que les éléments actifs de la fermentation sont, non des cellules de ferment ou de levure, mais des spores très fines (zymospores) animées du mouvement brownien,* traversant les filtres, et formées par les filaments germinatifs de spores plus grosses ou par le mycélium d'une moisissure dérivant de la moisissure organique du végétal ou de l'animal. Les ferments qui se forment chez l'être vivant sont tous constitués par le même élément actif : la zymospore, formée sur les filaments mycéliens ou par les autres éléments de la moisissure organique même. Ce ne sont donc pas les cellules de la levure, c'est-à-dire ses éléments mycéliens, qui possèdent le pouvoir fermentatif, ce sont ses zymospores.

***

Passons maintenant à l'étude particulière de la levure de bière. Je l'ai réalisée à l'aide de levure pure qu'a bien voulu mettre à ma disposition M. Jenné, administrateur de la brasserie de Sochaux (Doubs). J'ai assez facilement transformé cette levure en hyphomycètes par les procédés suivants :

La levure fut d'abord ensemencée en bouillon de veau peptoné, glycosé, conservé à la température ambiante; la culture donna naissance à un voile au bout d'une douzaine de jours. Ce voile fut ensemencé sur des milieux solides variés, carotte, gélose, viande, crottin stérile..., etc. Il se développa sur carotte, au bout de quelques jours, une moisissure grise, à poils longs, qui était une forme *Sporothricum* donnant, soit le long des filaments mycéliens, soit à leurs extrémités, de grosses fructifications semblables aux cellules de levure.

Sur crottin stérile, le voile donna naissance directement à la forme *Penicilium*.

La levure originale fut inoculée, d'autre part, à des cobayes dont la pulpe des organes fut cultivée sur gélose. Les cultures donnèrent naissance à la forme *Penicilium* et à la forme *Aspergillus*.

La forme *Penicilium*, identique à celle qui fut obtenue sur crottin stérile par la voie directe, est représentée dans les figures 1 à 6 de la planche 306. Etant repiquée une première fois sur gélose fortement glucosée, on constate facilement par l'odeur qu'elle a conservé énergiquement la propriété fermentative de la levure. Pour réaliser l'ensemencement, avec certitude de ne pas prélever d'autres éléments que les spores du *Penicilium*, on place le tube de culture originale verticalement au-dessus d'un tube neuf et on fait tomber des spores dans ce dernier en frappant quelques petits coups légers sur le tube supérieur.

La forme *Aspergillus* (Fig. 7, pl. 306) ne fait pas fermenter le glucose. Ce fait nous explique la perturbation apportée dans la fermentation de la bière par l'apparition dans les cuves de la sarcine jaune bien connue des brasseurs. Il s'agit ici d'une transformation végétative de la levure évoluant, je crois, vers le type *Aspergillus*. En effet, la culture de l'*Aspergillus* devient jaune et donne naissance, quand elle se liquéfie à la surface de la gélose, à un enduit jaune.

Je n'ai pas fait de recherches spéciales pour identifier la levure de bière; mais deux éléments nous indiquent que celle que j'ai étudiée est une forme végétative de la moisissure organique de l'orge. En effet, la forme *Penicilium* de celle-ci (Pl. 218) est identique à celle qui a été obtenue de la levure de bière (Pl. 306). La forme *Mucor* de la moisissure organique de l'orge (Fig. 8 et 9, pl. 161) se liquéfie assez facilement et donne naissance à des fructifications de même forme que les cellules de levure, ou à des filaments mycéliens végétant sous la forme levure. Une étude spéciale de cette forme *Mucor* pourra préciser si, comme je le crois, la levure de bière est une de ces formes végétatives inférieures.

Je signale ici qu'on obtient, par transformation de la moisissure organique de l'orge, une forme *Penicilium* qui ne transforme pas le sucre en alcool. Ce fait ne signifie pas que tout *Penicilium* qui possède ce pouvoir ne peut pas appartenir à la moisissure organique de l'orge. Il a déjà été indiqué ailleurs qu'une même forme gonidienne peut être obtenue par transformation de deux autres formes très distinctes, et que ces moisissures, obtenues de chacune de ces deux-ci, peuvent posséder des propriétés fermentatives différentes bien qu'étant identiques sous le rapport de la forme gonidienne.

MALADIES DU CUIR CHEVELU ET DERMATOPHYTES

Les dermatophytes, *Trichophyton*, *Microsporum*, *Achorion*, etc., sont considérés comme des champignons formant une classe spéciale dont la place dans la classification n'a pas encore été fixée nettement.

Les genres *Trichophyton* et *Microsporum* ne possèdent pas de caractères distinctifs qui permettent un groupement générique rationnel.

La forme de leur mycélium, de leurs spores, de leurs hyphes sporifères, l'existence de filaments spiralés, des formations que Sabouraut appelle organes pectinés, n'ont rien de spécial aux *Trichophyton* et *Microsporum ;* ce sont des caractères qui appartiennent à toutes les moisissures en général, à un certain stade de leur développement. Seules les formations appelées organes fuselés par Sabouraut et qui ne diffèrent pas sensiblement des fructifications des *Achorion gypseum* et *Epidermophyton inguinale*, constituent une forme gonidienne caractérisée. Ces fructifications sont, comme je l'ai démontré antérieurement, une étape du développement des fructifications caractéristiques de la forme gonidienne *Penicilium ;* un grand nombre de moisissures peuvent présenter la forme gonidienne de l'*Achorion gypseum.*

Les formes *Trichophyton*, *Microsporum* sont des moisissures des formes incomplètement développées *Monosterigmatis*, *Penicilium* ou *Aspergillus.*

Quand on cherche à isoler les dermatophytes par cultures de cheveux ou de squames épidermiques, de croûtes, etc., on recueille le plus souvent, en même temps, des moisissures de formes gonidiennes très caractérisées, notamment des formes *Aspergillus* et *Penicilium* qui sont l'état parfait des *Trichophyton*, *Microsporum* et *Achorion.* Systématiquement, les dermatologistes n'ont recueilli jusqu'ici que les moisissures de couleur blanche, rose, ocre, quelquefois violette, qui constituent le groupe des champignons appelés dermatophytes, et ont écarté de leurs études toutes les moisissures de couleur verte qu'ils ont considérées *comme des moisissures banales et dénuées d'intérêt ;* nous verrons plus loin quelle importance considérable présente, au contraire, l'étude de ces dernières.

J'ai fait l'étude des dermatophytes sur des cultures pures que le Docteur Sabouraut a obligemment mises à ma disposition.

En examinant ces cultures avec soin, on peut quelquefois y reconnaître une forme gonidienne rudimentaire ; mais il est facile de les faire pro-

gresser en les ensemençant et repiquant plusieurs fois sur d'autres milieux, gélose très sucrée (glucose 5 %, maltose 5 %), viande, caséine, carotte sucrée, jaune d'œuf, etc.

En repiquant plusieurs fois le *Trichophyton gypseum asteroïdes* sur gélose sucrée ou carotte sucrée, par exemple, on le fait facilement progresser à une forme gonidienne définie, la forme *Monostérigmate* (Fig. 1, pl. 299), qui pourrait être prise également pour une forme *Acremonium alternatum* peu développée. Par ce procédé, j'ai obtenu la transformation directe de l'*Achorion Schoenleinii* en *Penicilium*.

J'ai obtenu facilement les formes *Penicilium* et, quelquefois, d'autres formes gonidiennes, de toutes les espèces de *Trichophyton*, *Microsporum*, *Achorion*, *Epidermophyton*, etc., que m'a données le Docteur Sabouraud. Il suffit, pour les obtenir sûrement, d'inoculer un cobaye, de cultiver sur gélose la pulpe de ses organes après la mort et de recueillir les moisissures qui apparaissent dans les cultures du troisième au sixième ou septième jour. Les moisissures plus tardives doivent subir un contrôle plus sérieux vis-à-vis des formes gonidiennes de la moisissure organique du cobaye.

Ne pouvant trop multiplier le nombre des planches dans cet ouvrage, il ne sera question ici que de quelques-unes des cultures étudiées.

Trichophyton gypseum astéroïdes.

La figure 1 de la planche 299 représente une forme légèrement évoluée, étape de progression du *Trichophyton*; la forme *Penicilium* a été obtenue par inoculation du *Trichophyton* au cobaye et culture de la pulpe de ses organes (Fig. 3 à 11, pl. 299).

Sur les cultures, notamment sur celles de pulpe du poumon, se développent côte à côte des colonies vertes de *Penicilium* et souvent des colonies de *Trichophyton* de couleur blanc de lait; les colonies vertes et blanches paraissent identiques et ne diffèrent que par leur couleur; il est facile de distinguer, à leur aspect, que les colonies blanches sont des colonies de *Trichophyton gypseum astéroïdes*.

Si l'on ensemence sur gélose (notamment sur gélose non sucrée) les spores des colonies vertes de *Penicilium*, il se développe assez souvent, côte à côte, des colonies vertes de celui-ci et des colonies blanches de *Trichophyton;* quelquefois même, la moitié d'une colonie blanche passe au vert en se transformant en *Penicilium*.

Dans les colonies blanches on observe des fructifications de *Penicilium* plus ou moins développées (Fig. 2 à 8) et dans les colonies vertes la forme gonidienne a son complet développement (Fig. 9, 10, 11).

La forme *Penicilium* s'identifie avec celle de la moisissure organique de la pomme de terre.

Trichophyton violaceum.

La forme *Penicilium* a été obtenue (pl. 300) par inoculation du *Trichophyton* au cobaye et culture des organes.

L'*Achorion violaceum* est une forme du *Trichophyton violaceum*; transformé par passage dans l'organisme du cobaye, il donne la même forme *Penicilium*. Celle-ci est celle de la moisissure organique de la pomme de terre.

Trichophyton lacticolor.

La forme *Penicilium*, obtenue (pl. 301) par inoculation du *Trichophyton* au cobaye et culture de ses organes, est identique à celle de la moisissure organique de la pomme de terre.

Trichophyton cratériforme.

La forme *Penicilium* (Fig. 2 à 7, pl. 301 *bis*), obtenue par culture des organes du cobaye inoculé avec le *Trichophyton*, est identique à celle de la moisissure organique de la pomme de terre.

La culture du *Trichophyton*, ensemencée sur jaune d'œuf, donna naissance à une moisissure du type *Botrytis cinerea* (Fig. 1, pl. 301 *bis)* et qui est le *Peronospora solani* ou *Botrytis solani*.

Je crus, après examen, que cette moisissure était le *Bremia lactucae* avec laquelle elle présente certaines analogies; si cette détermination avait été exacte, elle aurait signifié que la culture de *Trichophyton* utilisée était impure; mais, plus tard, j'obtins ce type de moisissures dans les cultures de la pulpe des organes de cobayes inoculés avec de la pulpe de tubercules de pomme de terre. Ce fait confirmait donc l'origine du *Trichophyton crateriforme;* c'est une forme végétative de la moisissure organique de la pomme de terre.

Trichophyton acuminatum.

Le *Penicilium* que j'ai obtenu (Pl. 302) par culture des organes d'un cobaye inoculé avec le *Trichophyton* n'a pas été suffisamment cultivé et développé pour permettre une identification. Cependant les types que contient la planche 302 se rencontrent tous dans les cultures du *Penicilium* de la pomme de terre.

D'autre part, la culture du type gonidien monostérigmate de la moisissure organique de la pomme de terre présente exactement la même forme acuminée que la culture du *Trichophyton acuminatum;* ceci indique que ce dernier doit être probablement le type *Monostérigmate* de la pomme de terre passée à la forme *Trichophyton* par culture sur des milieux pauvres.

Achorion Schoenleinii.

Par culture de l'*Achorion Schoenleinii* sur carotte, j'ai obtenu, par transformation directe, une moisissure de couleur ocre présentant la forme *Monostérigmate* évoluée (Fig. 1, 2, pl. 303).

Par inoculation de l'*Achorion* au cobaye et culture de la pulpe des organes, j'ai obtenu la forme *Penicilium.* Cette dernière est identique à celle de la moisissure organique de la pomme de terre.

La forme *Monostérigmate* est bien également celle de la pomme de terre, car on l'obtient identique par culture de la pulpe des organes de cobayes inoculés avec du jus de tubercules, et, d'autre part, l'inoculation de cette forme au cobaye permet d'obtenir la forme *Penicilium* de la pomme de terre que donne également l'inoculation directe de l'*Achorion.*

L'agent parasitaire qui détermine le favus est donc la moisissure organique de la pomme de terre, qui est également la moisissure vaccinale.

Le favus résulte-t-il d'une poussée végétative localisée de la moisissure vaccinale qui persiste dans l'organisme à l'état de mycose permanente après la vaccination, ou bien est-il dû à une nouvelle infection ou inoculation par la moisissure organique de la pomme de terre ?

La distinction paraît de peu d'importance, car il est certain que, en raison de la nature des lésions du favus, la moisissure pathogène infecte tout l'organisme.

Signalons ici que la souris, qui est l'animal le plus fréquemment

atteint de favus, est un rongeur de pomme de terre, soit en terre, soit dans les habitations.

Remarquons, d'autre part, que les godets du favus du cuir chevelu ont tellement l'apparence de petites pustules de variole privées de leur croûte, qu'on pourrait appeler cette maladie la variole chronique du cuir chevelu.

La même remarque s'applique au favus du corps; les godets faviques sont des pustules de variole évoluant lentement.

De ces faits, il résulte que le favus est une des manifestations éloignées de la mycose vaccinale ou variolique; c'est la variole ou vaccine chronique.

D'autres démonstrations viennent appuyer ces conclusions. Les différentes espèces d'*Achorion* décrites jusqu'ici, principalement les *Achorion gypseum* et *Achorion Quinckeanum* ne sont établies que sur des caractères de faible valeur et se confondent avec l'*Achorion Schoenleinii;* nous allons démontrer que l'*Achorion gypseum*, qui paraît s'en distinguer le plus, est également une forme végétative de la moisissure organique de la pomme de terre.

Achorion Gypseum.

La forme de l'*Achorion gypseum* est connue (Fig. 1 à 5, pl. 304). J'ai obtenu sa transformation directe en *Penicilium* dans des cultures sur gélose sucrée. Une colonie s'est transformée, dans sa moitié inférieure, en forme *Penicilium verte;* elle présentait une moitié supérieure blanche, une autre moitié verte, et entre ces deux parties une zone jaune verdâtre. Ces trois parties contenaient les étapes de la transformation de l'*Achorion* en *Penicilium;* la partie blanche contenait les fructifications habituelles de l'*Achorion* (Fig. 1 à 5, pl. 304); la partie intermédiaire jaune verdâtre contenait des fructifications passant au type *Penicilium* (Fig. 7, 9); les fructifications sont des sacs dans lesquels se forment les groupes de stérigmates du *Penicilium;* la figure 9 montre un gonidiophore portant à la fois, en A un sac encore intact, en B, un sac rompu qui laisse passer les stérigmates et, en C, un groupe de stérigmates complètement libéré. Dans la figure 7, on voit un sac A de forme caractéristique coiffant encore en partie un groupe de stérigmates à côté duquel existent deux autres groupes déjà complètement libérés. La portion verte de la colonie contenait uniquement la forme parfaite du

Penicilium représentée dans les figures 10, 11, 12. Il ne peut donc rester aucun doute que la forme *Penicilium* est bien une forme évolutive du type primitif de l'*Achorion*.

J'ai obtenu la même forme *Penicilium* par inoculation de l'*Achorion* au cobaye et culture de la pulpe de ses organes. Cette forme *Penicilium* est celle de la moisissure organique de la pomme de terre.

La forme gonidienne de l'*Achorion gypseum* même est également une des formes gonidiennes de la moisissure organique de la pomme de terre. J'ai, en effet, isolé cette forme gonidienne représentée dans les figures 8, 9, 10, planche 146, en cultivant sur gélose le tissu central de la tige de la pomme de terre réduit en pulpe. A cette forme gonidienne doivent être rattachés le *Corticium solani* et l'*Alternaria solani* qui n'en sont que des types variés. On sait, d'autre part, que le *Rhizoctonia solani* est une forme végétative du *Corticium solani*. On a désigné sous le nom de *Rhizoctonia violacea* une forme végétative du *Corticium violaceum* qui végète également sur la pomme de terre malade et est sûrement une forme végétative de sa moisissure organique.

Ces explications sont fournies pour montrer comment l'*Achorion Schoenleinii*, l'*Achorion gypseum* et l'*Achorion violaceum* peuvent être des formes végétatives en réalité très peu différentes d'une même moisissure, celle qui constitue le parenchyme de la pomme de terre.

Ainsi, l'*Achorion gypseum*, dont la présence a été constatée dans certains favus, est, comme l'*Achorion Schoenleinii*, une forme végétative de la moisissure organique de la pomme de terre.

Nous avons déjà constaté plus haut que les *Trichophyton gypseum asteroïdes*, *lacticolor*, *crateriforme*, *violaceum*, et probablement aussi le *Trichophyton accuminatum*, sont également des formes végétatives de la moisissure organique de la pomme de terre. Je crois que les *Trichophyton radiolatum*, *Trichophyton granulosum*, *Trichophyton vinosum* en sont également d'autres formes.

Achorion violaceum.

Il a été indiqué antérieurement que l'inoculation au cobaye de l'*Achorion violaceum* et du *Trichophyton violaceum*, suivie de culture des organes, donne naissance à la même forme *Penicilium* (Pl. 30) et que celle-ci est celle de la moisissure organique de la pomme de terre.

Epidermophyton inguinale.

Cette moisissure étant cultivée sur jaune d'œuf a subi une première transformation qui a augmenté sa richesse en fructifications et a amené celles-ci à une forme stable, caractéristique.

Par inoculation au cobaye et culture de ses organes, j'ai obtenu la forme *Penicilium* (Fig. 3 à 8, pl. 305). L'identification de cette moisissure est à l'étude.

***

L'étude des *Trichophyton* nous amène à une constatation importante relative aux mycoses de l'organisme.

Nous avons vu que la plupart des teignes, au moins les plus fréquentes, sont dues à la végétation de la moisissure organique de la pomme de terre : il en est ainsi pour les teignes attribuées aux *Trichophyton gypseum asteroïdes, lacticolor, violaceum, crateriforme,* et probablement aussi au *Trichophyton accuminatum.*

Ces teignes sont-elles provoquées par une contamination extérieure par la moisissure organique de la pomme de terre ? L'expérience montre qu'il pourrait en être ainsi. En effet, quand on infecte la peau rasée et légèrement scarifiée du dos du lapin avec la moisissure organique de la pomme de terre (cultures bactériennes de diverses formes gonidiennes ou pulpe de tubercule), *le poil ne repousse pas pendant plusieurs mois ;* la peau reste complètement nue et lisse.

Mais d'autres faits nous indiquent que la teigne du cuir chevelu doit provenir probablement, dans la grande majorité des cas, d'une cause autre que la contamination extérieure. En effet : le *Trichophyton crateriforme* détermine en d'autres endroits du corps une autre lésion, l'herpès circiné, qui peut exister seul, sans coexistence de teigne du cuir chevelu. Ce fait établit donc que la contamination par la moisissure organique de la pomme de terre a une origine interne; or cette contamination est celle que confèrent à l'organisme la vaccination anti-variolique et la variole. L'herpès circiné est donc une des manifestations tardives de la mycose vaccinale ou variolique. Il est bien probable que les teignes communes du cuir chevelu ont la même origine.

Il a été démontré plus haut que les *Achorion* sont également des formes végétatives de la moisissure organique de la pomme de terre et que

le favus ne peut provenir, en raison de la nature des lésions, que d'une contamination générale de l'organisme; cette contamination a été opérée par la variole ou la vaccine antivariolique, dont l'agent pathogène est une forme gonidienne de la moisissure organique de la pomme de terre. Le favus est une manifestation cutanée chronique de la variole ou de la vaccine. Il est probable que la trichophytie plantaire et l'onychose trichophytique ont la même origine.

Ces faits constituent des exemples des manifestations tardives des mycoses de longue durée, principalement de la mycose vaccinale.

Il est vraisemblable qu'une étude plus complète des *Trichophyton* montrera que certains d'entre eux sont des formes des moisissures qui déterminent la scarlatine, la varicelle, etc.

Faisant une recherche d'isolement des moisissures du cuir chevelu sur une série d'enfants en consultation dans le service du Docteur Sabouraud à l'Hôpital Saint-Louis j'ai obtenu, des croûtes et cheveux malades d'un jeune Turc de dix ans, atteint de microscoporie, la forme *Aspergillus fumigatus* de la moisissure organique de l'avoine, c'est-à-dire *une forme gonidienne de la moisissure pathogène du typhus exanthématique.*

Je crois nécessaire, en terminant, d'attirer l'attention sur la valeur des caractères qui ont servi à la distinction des diverses espèces de *Trichophyton* décrites jusqu'ici. Ces caractères sont :

1° *La forme des colonies.* Cette forme est si variable, pour une même espèce, que j'ai renoncé complètement à l'utiliser; ce n'est que dans les cas très rares qu'elle peut fournir un renseignement utile. La même moisissure se présente sous plusieurs formes et celles-ci varient avec les milieux de culture et avec le nombre des générations.

Ce fait ne peut faire aucun doute puisque toute une série de *Trichophyton* et d'*Achorion* sont des formes variées d'une même espèce, la moisissure organique de la pomme de terre, source originelle des agents de la vaccine et de la variole.

Certaines formes qu'on a cru caractéristiques appartiennent à un grand nombre d'espèces très différentes; les types de colonies acuminées ou cratériformes, radiantes, etc., peuvent appartenir à des espèces très éloignées.

2° *La couleur des colonies.* Un *Trichophyton lacticolor* et un *Trichophyton violaceum* sont deux formes de la même espèce : la moisissure organique de la pomme de terre; la couleur ne suffit donc pas pour établir

une différence spécifique entre deux moisissures. Une même culture de *Penicilium* peut se développer sous les deux couleurs vert olive ou bleu vert.

3° La forme du mycélium et la disposition des spores ou gonidies le long des rameaux. Ces deux caractères sont tellement variables qu'ils ne peuvent pas être utilisés pour établir une distinction entre des formes voisines et même entre des espèces voisines légitimes.

De ces explications, il faut conclure que le fait d'obtenir une forme de moisissure blanche en colonies acuminées ou cratériformes ne signifie pas qu'on est en présence du type qui a été étudié ici; il peut appartenir à d'autres moisissures; en d'autres termes, une série de Trichophyton d'origines différentes paraissant tous appartenir au même type *acuminatum*, par exemple, peuvent, en réalité, correspondre à la moisissure organique de végétaux différents. On ne peut donc caractériser une moisissure pathogène du cuir chevelu ou d'une lésion cutanée que par la recherche de ses diverses formes gonidiennes et par leur identification, c'est-à-dire par la détermination de l'espèce végétale ou animale qui est la source originelle de la moisissure.

FIN

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION 1
Origine et développement naturel des recherches. 1

CHAPITRE PREMIER

Constitution et évolution des cultures bactériennes. 27
Les bactéries n'ont pas d'individualité — elles ne sont que des éléments de segmentation ou des formes sporulaires de moisissures 27
Détermination des éléments des cultures bactériennes. 31
Evolution des cultures bactériennes en milieux liquides. 34
Evolution des cultures bactériennes sur milieux solides 39
Evolution des cultures bactériennes dans l'organisme animal. . . 41
Retour des cultures bactériennes aux moisissures aériennes dont elles proviennent 46

CHAPITRE II

Evolution des moisissures parasites végétant dans l'organisme animal à l'état mycélien. 53
Destinée des leucocytes hétérogènes ou masses germinatives des moisissures pathogènes dans l'organisme animal après la disparition, au moins apparente, des éléments bactériens pathogènes. Etablissement de la végétation mycélienne stable ou permanente des agents pathogènes dans l'organisme 53
Etude des formes végétatives des fructifications des moisissures dans l'organisme animal 58

CHAPITRE III

Etude de la constitution des tissus de l'organisme animal 69
Etude des éléments existant dans le tissu conjonctif des animaux. 70

Nature des fibres nerveuses à myéline 80
Etude des éléments anatomiques fondamentaux des centres nerveux 96
Etude des plaques motrices terminales 110
Etude de la constitution des fibres musculaires 115
Etude de la constitution du muscle cardiaque 129
Etude de la constitution du foie 131
Etude de la constitution de la rate 136
Etude de la constitution du testicule 138
Etude de la constitution de l'ovaire 142
Etude des éléments figurés du sang 147
Etude de l'organe électrique de la torpille 153

CHAPITRE IV

Nature et constitution des tissus végétaux 157
Etude de la constitution de la feuille du poireau 158
Constitution de l'écaille du bulbe de l'oignon 164
Eléments constitutifs du parenchyme de la carotte 165
Eléments constitutifs du parenchyme d'une pomme 165
Etude des rapports qui existent entre les faisceaux libéro-ligneux et les éléments du parenchyme de la feuille de l'*Althœa officinalis* 168
Constitution et nature de la racine 173
Constitution des champignons supérieurs 175

CHAPITRE V 179

Nature des ferments d'origine animale ou végétale 182
Nature des toxines et antitoxines. Nature des virus filtrants . . . 187
Etude de la coagulation du sang 199
Nature et constitution du complément ou alexine 222
Mécanisme de l'hémolyse spécifique des globules sanguins 227
Mécanisme de l'hémolyse naturelle par les sérums 238
Etude du mécanisme du phénomène d'agglutination 241
Etude du mécanisme du phénomène de précipitation 245
Mécanisme du phénomène de fixation du complément 248
Nature et mécanisme de l'anaphylaxie 250

CHAPITRE VI

L'immunité existe-t-elle et en quoi consiste-t-elle ? 259
Le traitement sérothérapique dans les diverses maladies et la vaccination préventive 284
Le traitement des maladies de l'homme par les agents physiques et chimiques 295

CHAPITRE VII

Maladies des végétaux. 299
Multiplicité des formes gonidiennes d'une même moisissure . . . 301
Nature des maladies des végétaux 319
Etude de la symbiose des végétaux avec des champignons endophytes et des rapports de cette symbiose ou infection avec la tuberculisation des végétaux 324
Maladies bactériennes des végétaux. Etude de la pourriture humide, bactérienne, de la pomme de terre. 333
Maladies de la pomme de terre dont la cause est attribuée à des champignons parasites, mildiou, maladie du jaune, maladie des taches brunes, etc. 338
Formes gonidiennes de la moisissure organique de la pomme de terre. 342
Maladies de la vigne. 349
Maladies de la laitue. 354
Maladies attribuées aux Urédinées. 355
Etude du *Puccinia malvacearum*. 355
Etude de la rouille du blé. 360
Etude de la carie du blé 365
Etude de la rouille et du charbon du maïs. 368
Charbon de l'avoine 375
Charbon de l'orge 377
Rot-brun des fruits 379
Chancre des arbres. Maladie du rouge, *Nectria*. 383

CHAPITRE VIII

Nature et étiologie des maladies de l'homme et des animaux. . . 387
Source originelle des virus ou agents pathogènes hétérogènes des maladies contagieuses de l'homme et des animaux. 396
Tuberculose. 403
Cancer 439
Pneumonie. 475
Bacterium coli. 478
Actinomycose. 480
Vibrion septique. 482
Tétanos 485
Lèpre 496
Morve. 497
Diphtérie. 498
Paratyphus B 506
Paratyphus A 507
Fièvre typhoïde. 508
Typhus exanthématique 514
Dysenterie épidémique. 518
Charbon 522
Choléra 524
Peste 544
Fièvre de Malte. 549
Méningite cérébro-spinale. 551
Gonocoque. 552
Encéphalite léthargique 553
Rougeole. 556
Scarlatine 564
Rage 576
Varicelle. 584
Cow-pox, vaccine, variole, fièvre aphteuse 587
Vaccine 589
Variole. 595
Fièvre aphteuse 607
Maladies causées par des agents pathogènes considérés comme des

protozoaires : spirilles, hématozoaires, amibes, trypanosomes, leishmanies, pyroplasmes, etc. Nature et origine des agents pathogènes de ces maladies 616
Syphilis 622
Sporothricose 629
Spirochétose ictéro-hémorragique 634
Paludisme 636
Maladie du sommeil. *Trypanosoma gambiense* 649
Muguet 654
Furonculose. Staphylocoque 655
Streptocoque 657
Bacille pyocyanique 661
Bacillus subtilis. Micrococcus catarrhalis 661
Levure de bière 662
Maladies du cuir chevelu. Dermatophytes 666

WELLCOME LIBRARY INSTITUTE

IMPRIMÉ PAR

M. AUDIN ET CIE

DE LYON